

**Synthese von Trihydroxyeicosansäuren zur Bestimmung der
absoluten Konfiguration des „egg-hatching-factors“ bei Seepocken**

Von der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

Markus Müller
aus Gifhorn

1. Referent: Prof. Dr. S. Schulz

2. Referent: Prof. Dr. M. Mazik

eingereicht am: 19.12.02

mündliche Prüfung (Disputation) am: 04.03.03

(2003)

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht.

Tagungsbeiträge

Müller, M., Schulz, S.: The synthesis of trihydroxyeicosanoic acids for determination of the absolute configuration of the egg-hatching-factor from the barnacle *Elminius modestus*. (Poster). Workshop on Marine Biotechnology, Oldenburg (2000).

Schulz, S., Müller, M., Clare, A.S.: Configuration of trioxilin A, the presumed egg-hatching-factor of the barnacle *Elminius modestus*. (Poster) 38. International Society of Chemical Ecology, 18th Annual Meeting, Lake Tahoe (2001).

Müller, M., Schulz, S.: Determination of the configuration of the egg-hatching-factor of the barnacle *Elminius modestus* via synthesis and derivatization of trihydroxyeicosanoic acids. (Poster) 38. 3rd European Conference on Marine Natural Products, Elmau (2002).

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom Januar 1999 bis zum November 2002 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig unter der Leitung von Prof. Dr. S. Schulz angefertigt.

Für die Überlassung des Themas, die ständig vorhandene Diskussionsbereitschaft und die freundschaftliche Zusammenarbeit möchte ich mich bei Prof. Dr. S. Schulz herzlich bedanken.

Prof. Dr. M. Mazik danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Für die Bereitstellung des Naturextraktes danke ich Dr. A. S. Clare.

Den Mitarbeitern der NMR-Abteilung und der Massenspektrometrie-Abteilung und dem technischen Personal danke ich für ihre Unterstützung.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Robert Bülles, Andreas Schultz und Katalin Böröczky.

Desweiteren möchte ich mich bei Roland Adden, Christina Bleckmann, Andreas Bösch, Arno Buthe, Frauke Cornelius, Maja Djalvand, Nico Klewer, Karsten Krückert, Monika Liekefett, Verena Thiel und Anke Tomann bedanken, die durch ihr engagiertes Mitwirken im Rahmen des OC-F-Praktikums an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein besonderer Dank gilt den aktiven und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Schulz, Cristian Arsene, Katalin Böröczky, Gregor Brasse, Jeroen Dickschat, Sonja Fietz-Razavian, Matthias Fritzsche, Jens Fuhlendorff, Karsten Krückert, Jasmin Müller, Edyta Nagrodzka, Nicole Schlüter, Andreas Schmidt, Katja Stritzke und Robert Wegener für die stete Hilfsbereitschaft und die ausgezeichnete Kollegialität.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern und allen meinen Freunden für ihr Vertrauen, ihre Unterstützung und Verlässlichkeit.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
2 THEMENSTELLUNG	7
3 UNTERSUCHUNG EINES NATURSTOFFEXTRAKTES AUF DEN “EGG-HATCHING-FACTOR”	8
4 SYNTHESE DER STEREOISOMERE VON 8,11,12-TRIHYDROXY-EICOSANSÄUREMETHYLESTER	13
4.1 Retrosyntheseplan	13
4.2 Synthese der 8,11,12-Trihydroxyeicosanoide als Diastereomerenpaare	14
4.2.1 Synthese des C-14 Ketoalkins	14
4.2.2 Synthese des C-14 Ketoalkens	18
4.2.3 Synthese des C-15 β -Ketoesters	19
4.2.4 Synthese des C-15 β -Hydroxyketons	20
4.2.5 Einführung der 1,2-Diolgruppierung	23
4.2.6 Einführung und Entfernung geeigneter Schutzgruppen	25
4.2.7 Synthese des silylierten C-15 Trihydroxyaldehyds	28
4.2.8 Synthese des silylierten C-20 Trihydroxyesters	29
4.2.9 Syntheseübersicht	30
4.3 Enantioselektive Synthese von vier einzelnen Stereoisomeren	32
4.3.1 Synthese der (11,12- <i>syn</i>)-Isomere	32
4.3.2 Synthese der (11,12- <i>anti</i>)-Isomere	34
4.3.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration über chemische Korrelation	36
5 DERIVATISIERUNG UND TRENNUNG DER STEREOISOMERE DER 8,11,12-TRIHYDROXYEICOSANSÄURE	40
5.1 TMS-Derivate	40
5.2 Cyclische Boronat-TMS-Derivate	41
5.3 TFA-Derivate	43
5.4 Lactol-TMS-Derivate	45
5.5 Cyclische Carbonat-TMS-Derivate	47
5.6 Cyclische Carbonat-O-acyllactat-Derivate	49

6 SYNTHESE VON TRIOXILIN A₄	52
6.1 Retrosynthese	52
6.2 Beginn der Totalsynthese von Trioxilin A₄	55
6.2.1 Synthese des A-Fragmentes	55
6.2.2 Synthese des D-Fragmentes	56
7 ZUSAMMENFASSUNG	57
8 EXPERIMENTELLER TEIL	59
8.1 Allgemeine Angaben	59
8.2 Derivatisierungsmethoden	60
8.3 Synthesen	62
8.3.1 (2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-essigsäureethylester (36)	62
8.3.2 2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-ethanol (37)	62
8.3.3 2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-ethyltosylat (31)	63
8.3.4 2-(2-Iodethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (32)	64
8.3.5 2-(3-Butinyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (33)	65
8.3.6 5-Hexin-2-on (39)	66
8.3.7 (<i>E</i>)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (<i>E</i> -41)	66
8.3.8 (<i>Z</i>)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (<i>Z</i> -41)	67
8.3.9 5-Tetradecen-2-on (25)	68
8.3.10 3-Oxo-6-pentadecensäuremethylester (24)	70
8.3.11 (3 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-3-Hydroxy-6-pentadecensäuremethylester (<i>E</i> -23a)	72
8.3.12 3,6,7-Trihydroxypentadecensäuremethylester (44)	73
8.3.13 2-(3,4-Dihydroxydodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (49)	74
8.3.14 3,6,7-Tris-(<i>t</i> -butyldimethylsilyloxy)pentadecensäuremethylester (45)	76
8.3.15 2-[3,4-Bis-(<i>t</i> -butyldimethylsilyloxy)dodecyl]-2-methyl-1,3-dioxolan (46)	79
8.3.16 5,6-Bis-(<i>t</i> -butyldimethylsilyloxy)-2-tetradecanon (51)	81
8.3.17 6,7-Bis-(<i>t</i> -butyldimethylsilyloxy)-3-oxopentadecensäuremethylester (47)	84
8.3.18 6,7-Bis-(<i>t</i> -butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxypentadecensäuremethylester (48)	85
8.3.19 3,6,7-Tris-(<i>t</i> -butyldimethylsilyloxy)pentadecanal (52)	88
8.3.20 4-Methoxycarbonylbutyltriphenylphosphoniumbromid (54)	91
8.3.21 8,11,12-Tris-(<i>t</i> -butyldimethylsilyloxy)-5-eicosensäuremethylester (55)	92
8.3.22 8,11,12-Tris-(<i>t</i> -butyldimethylsilyloxy)eicosensäuremethylester (50)	96
8.3.23 8,11,12-Trihydroxyeicosensäuremethylester (20)	99
8.3.24 5,6-Di-(<i>p</i> -brombenzoyloxy)-2-tetradecanon (59)	102
8.3.25 5,6-Bis-(<i>t</i> -butyldimethylsilyloxy)-2-trimethylsilyloxy-1-tetradecen (60)	103
8.3.26 4,5-Bis-(<i>t</i> -butyldimethylsilyloxy)tridecensäure (61)	104
8.3.27 3,4-Dihydro-5-(1-hydroxynonyl)-5 <i>H</i> -furan-2-on (62)	105
8.3.28 3,4-Dihydro-5-nonanoyl-5 <i>H</i> -furan-2-on (64)	106
8.3.29 5-Hexinsäuremethylester (74)	108
8.3.30 (<i>R</i>)-9-Benzoyloxy-8-hydroxy-5-noninsäuremethylester (72b)	108
8.3.31 (5 <i>Z</i> ,8 <i>R</i>)-9-Benzoyloxy-8-hydroxy-5-nonensäuremethylester (81b)	109
8.3.32 (5 <i>E</i> ,8 <i>R</i>)-8-Benzoyloxy-9-benzoyloxy-5-nonensäuremethylester (82b)	110
8.3.33 (5 <i>E</i> ,8 <i>R</i>)-8-Benzoyloxy-9-hydroxy-5-nonensäuremethylester (83b)	111

8.3.34 (5 <i>E</i> ,8 <i>R</i>)-8-Benzoyloxy-8-formyl-5-nonensäuremethylester (78b)	112
8.3.35 2-Pentynyl-1-tosylat (85)	113
8.3.36 1,4-Heptadiin (77)	114
9 LITERATUR	115
10 ANHANG	119
10.1 Abkürzungsverzeichnis	119
10.2 Massenspektren verschiedener Mono-, Di- und Trihydroxycarbonsäureester im Extrakt von <i>E. modestus</i>	122

1 EINLEITUNG

Während Primärmetabolite überall in der Natur vorkommen und ihre Funktion weitgehend verstanden ist, sind Sekundärmetabolite (Naturstoffe) für einen Organismus spezifisch, und obwohl ihre ökologische Bedeutung oftmals wenig bekannt ist, sind sie in der Regel für das Überleben des Organismus essentiell. So können sie beispielsweise die Anpassung an extreme Situationen regeln oder auch Fraßschutz vor möglichen Räubern bieten. Da eine der wichtigsten Aufgaben der organischen Naturstoffchemie die Suche nach immer neuen chemischen Substanzen aus belebten Organismen ist, stellen die Sekundärmetabolite die Hauptzugangsquelle dar. Diese werden nach ihrer Isolierung identifiziert und nachsynthetisiert.

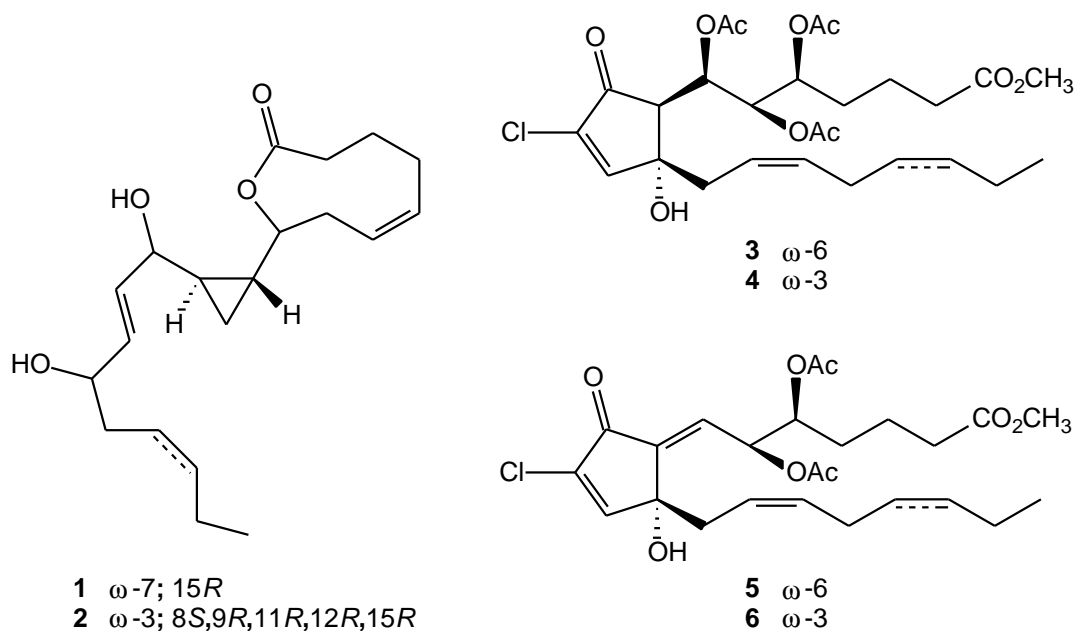
Lange Zeit beschränkten sich die Untersuchungen auf die terrestrische Flora und Fauna, aus denen die Hauptzahl der bekannten Naturstoffe stammt. Erst in den letzten 30 Jahren wurde die Suche nach neuen Metaboliten auf marine Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen ausgeweitet, die seitdem intensiver untersucht werden. Die Ozeane bedecken ungefähr 70% der Erdoberfläche. Dabei ist der Beitrag, den marine Pflanzen wie Phytoplankton, Algen, Seetang oder auch Seegras zur Gesamtkohlenstoffmasse der Erde leisten, ungefähr vergleichbar mit dem von terrestrischen Pflanzen; fast 80% des irdischen Tierlebens findet in den Weltmeeren statt.^[1] Wenn man weiterhin bedenkt, dass nicht einmal 10% aller bekannten Naturstoffe aus dem Meer stammen und z.B. bei den bekannten Antibiotika nur etwa 3% aus marinen Mikroorganismen isoliert wurden,^[2] kann man das immense Potenzial an Wirkstoffen erahnen, das noch im Meer verborgen sein muss.

Besonders bei pharmakologisch wirksamen Substanzen kommt marinen Naturstoffen eine wichtige Bedeutung zu. So zeigt z.B. der Rohextrakt eines marinen Tieres eine vier bis sechs mal höhere Wahrscheinlichkeit für cytotoxische Aktivität von mindestens 5 µg/mL gegenüber terrestrischen Pflanzen, Tieren bzw. Mikroorganismen.^[3] Mit Bryostatin 1, Halichondrin B, Dehydrodidemnin und Ecteinascidin 743 befinden sich zur Zeit vier marine Naturstoffe in klinischen Tests der Phase II als Antitumormittel.

Aber nicht nur die aus ökonomischer Sicht viel untersuchten toxischen und pharmakologisch wirksamen Substanzen interessieren den Naturstoffchemiker, sondern auch Verbindungen, die der Kommunikation zwischen einzelnen Organismen dienen und so eine entscheidende Rolle in der (marinen) Ökologie spielen. Diese chemischen Botenstoffe werden, sofern sie zur Kommunikation zwischen Individuen einer Art dienen, als Pheromone bezeichnet. Anders als

bei Landlebewesen ist bei Meeresorganismen das Kommunikationsmedium nicht die Luft, sondern das Wasser.

Eine Substanzklasse, die in marinen Lebewesen wie Bakterien, Algen und wirbellosen Tieren weit verbreitet ist und die unterschiedlichste biologische Aktivität aufweist, sind die Oxylipine.^[4] Dabei handelt es sich um durch Oxygenasen oxidierte Fettsäuren wie Eicosanoide bzw. biosynthetisch verwandte Verbindungen von kürzerer bzw. längerer Kettenlänge. Beispielsweise wurde ein strukturell ungewöhnliches Oxylipin aus dem Poriferen *Halichondria okadai*, der vor der japanischen Küste gesammelt wurde, isoliert. Durch spektroskopische Methoden und chemischen Abbau wurde die Struktur von Halicholacton (**1**) und Neohalicholacton (**2**) gefunden, welches Lipxygenase hemmende Eigenschaften zeigt.^[5] In verschiedenen Korallen (*Telesto riisei*, *Clavularia viridis*) wurden die gegenüber L1210 Leukämiezellen außerordentlich cytotoxisch wirkenden Punaglandine 1-4 (**3-6**) gefunden,^[6] die bei tumortragenden Mäusen eine signifikante Lebensverlängerung bewirkten.^[7]



Ebenfalls zu den Oxylipinen gehört der sogenannte „egg-hatching-factor“ der Seepocke, also die Verbindung, die bei der Seepocke den Schlupf der Eier stimuliert.

Die Seepocken^[8] (Unterordnung Balanomorpha) gehören zur weltweit verbreiteten Unterklasse der Rankenfußkrebse. Es sind insgesamt 540 verschiedene Arten bekannt, von denen aber lediglich fünf in unserem Faunenbereich anzutreffen sind.

Die Entwicklung der Seepocke beginnt mit der Eiablage. Die befruchtete Eimasse wird in der Mantelhöhle des Elterntieres abgelegt. Während die Seepocke atmet oder frisst, befinden sich

die Eier in direkter Kommunikation mit dem umgebenen Meerwasser. Ist die Nauplie nach Abgabe des „egg-hatching-factors“ vom Elterntier aus dem Ei geschlüpft, durchläuft sie mehrere Nauplius- und Metanauplius-Stadien. Die nachfolgende Cypris-Larve sucht sich nach einem kurzen Freischwimmstadium einen geeigneten Siedlungsplatz. Sie setzt sich dann an Hartsubstanzen wie Felsen, Pfählen und Schiffswänden sowie auch auf lebenden Tieren wie Walen oder Muscheln fest. Nach der Anheftung erfolgt die Metamorphose der Cypris-Puppe zum erwachsenen Rankenfüßer. Seepocken führen eine festsitzende Lebensweise, nach der sie ihren einmal gewählten Siedlungsplatz nicht mehr lebend verlassen können. Um die Fortpflanzung zu gewährleisten hat dieses zur Folge, dass die zwittrigen Seepocken in riesigen Kolonien mit bis zu 250000 Tieren pro Quadratmeter auf geeignetem Untergrund siedeln (Abb. 1).



Abb. 1: Von Seepocken übersiedelter Holzpfehl

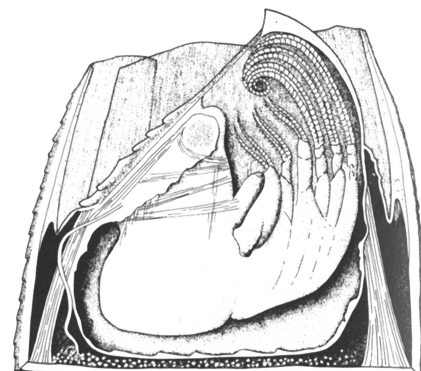


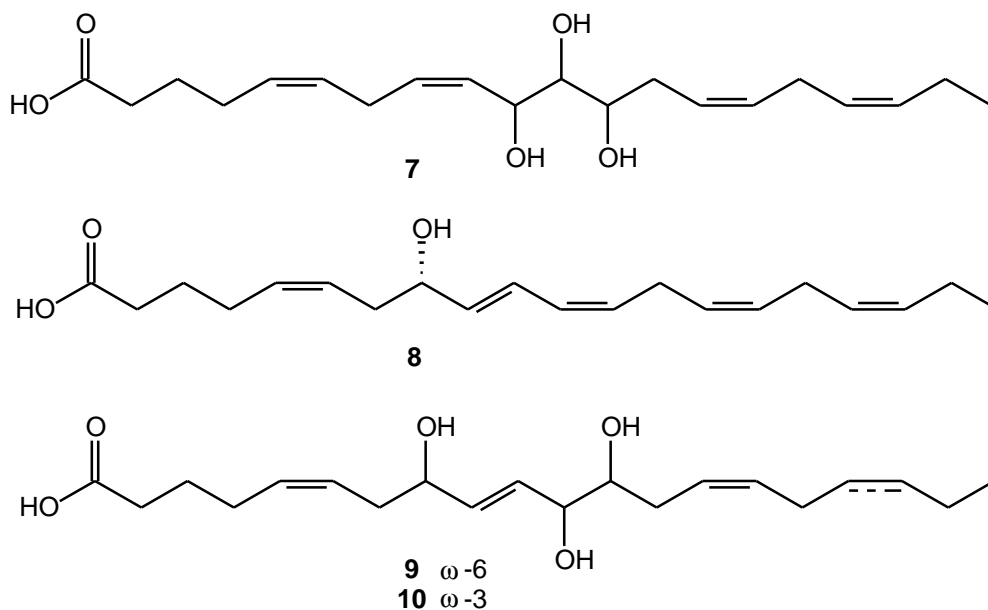
Abb. 2: *Megabalanus tintinnabulum*
(Längsschnitt)

Schutz vor Fraßfeinden bietet eine symmetrische Mauerkrone aus vier bis acht Kalkplatten, die teilweise gegeneinander beweglich sind (Abb. 2). Ebenso symmetrisch gebaut ist auch der Deckelapparat aus zwei Plattenpaaren. Der Stiel ist scheibenförmig und gänzlich in der Mauerkrone verborgen. Anstelle von Beinen und Scheren besitzen Seepocken fächerförmige „Rankenfüße“ (Cirren), mit denen sie ihre Nahrung (Kleinkrebse, Algen, Protozoen und Bakterien) herbeistrudeln, die oftmals sogar aus ihrem eigenen Nachwuchs besteht. Dieses ist

einer der Gründe, warum von etwa 20000 Nachkommen, die ein trächtiger *Balanus balanus* jährlich hervorbringt, sich im Durchschnitt lediglich fünf endgültig festheften. Embryonale und postembryonale Entwicklung sind stark temperaturabhängig und laufen in den Tropen rascher als in kühleren Meeren ab. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist zu Beginn der Entwicklung sehr beachtlich. Mancherorts wachsen die Larven binnen der ersten sechs Wochen zu einem *Balanus* der fünffachen Länge. Die Größe einer ausgewachsenen Seepocke der Art *Elminius modestus* beträgt durchschnittlich 12 mm im Durchmesser.

Alle Arten der Ordnung Thoracia, zu denen neben den Seepocken auch die Entenmuscheln gehören, haben dadurch, dass sie einen beträchtlichen Teil des Schiffbewuchses bilden, eine erhebliche wirtschaftliche Bedeutung. Atlantikschiffe sind zu etwa 70% mit 15000 bis 45000 Krebsen pro Quadratmeter bewachsen, wonach sie aufgrund des dadurch erhöhten Reibungswiderstandes über ein Drittel ihrer ursprünglichen Geschwindigkeit einbüßen. Werden die Tiere entfernt, oder gehen sie in Süßwasserhäfen zugrunde, können noch größere Schäden entstehen, weil unter den Anhaftungsstellen der Schutzanstrich der Schiffe zerstört ist und sich Rost ausbilden kann. Deswegen sind alle Seefahrt betreibenden Nationen an der Entwicklung eines gegen Rankenfüßer sicheren Schutzanstriches interessiert.

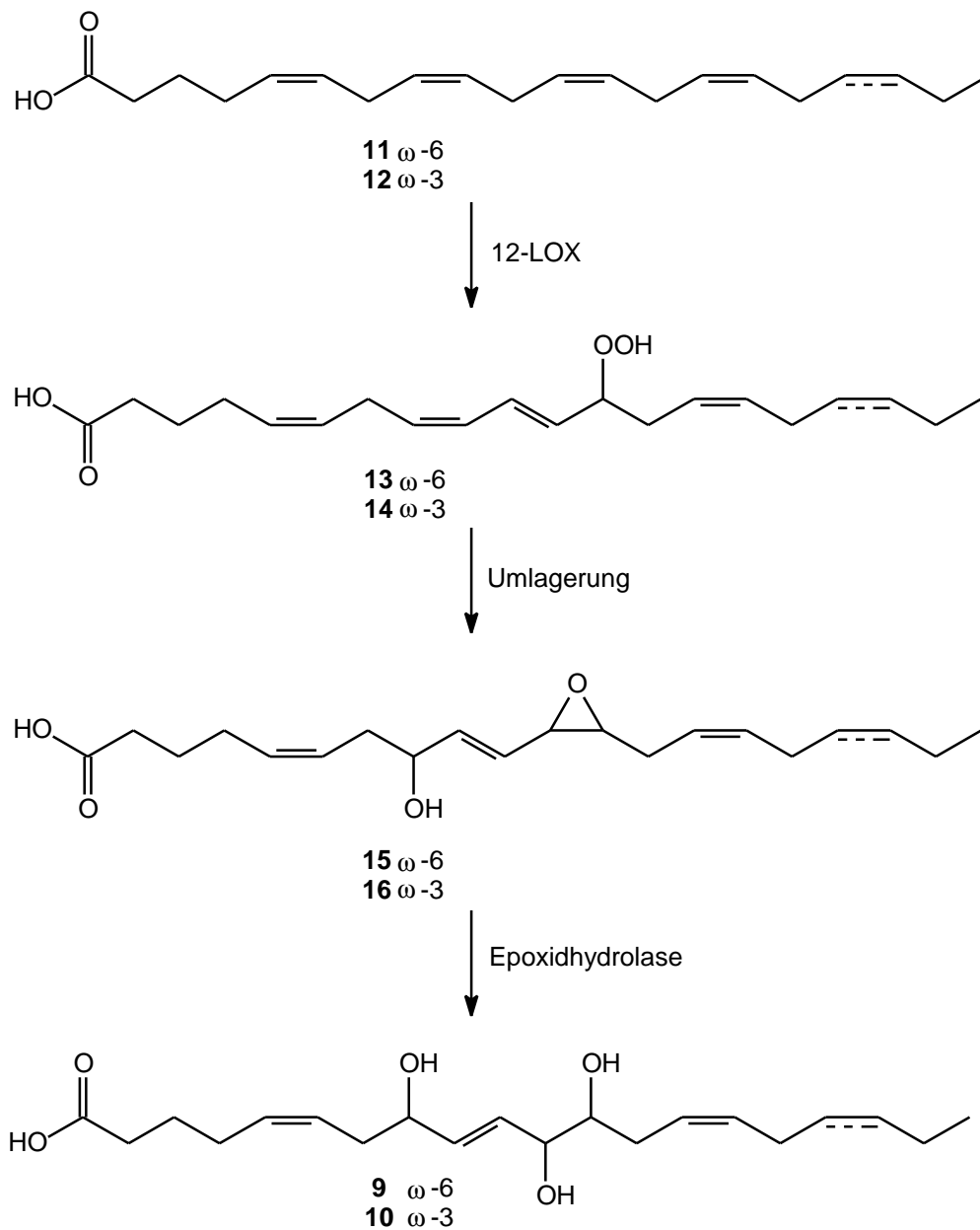
Der „egg-hatching-factor“ von Seepocken wurde insbesondere von der Arbeitsgruppe von HILL untersucht. Die Funktion, den Eischlupf zu initiieren, wurde zunächst einem Trioxilin, der 10,11,12-Trihydroxy-5,8,14,17-eicosatetraensäure (**7**) (Trioxilin B₄), zugeschrieben.^[9]



Weitere Untersuchungen an den Spezies *Balanus* (auch *Semibalanus*) *balanoides* und *Elmiius modestus* zeigten, dass in Extrakten von *E. modestus* neben einem Gemisch

verschiedener Trihydroxyeicosanoide auch mehrere Monohydroxyeicosanoide mit zum Teil stärkerer Schlupfaktivität vorhanden waren.^[10] So zeigte sich die kommerziell erhältliche (*R*)-8-Hydroxy-5,9,11,14,17-eicosapentaensäure (8*R*)-HEPE (**8b**) im Test als schlupfaktiv, während sich das entsprechende (*S*)-Isomer **8a** ebenso wie die gesättigte 8-Hydroxyeicosansäure als inaktiv erwies. Es wurde festgestellt, dass Unsättigungen an C-5 und C-14 für die Aktivität essentiell waren.^[11] Die Tests wurden anschließend auf zehn verschiedene Seepockenspezies ausgeweitet, deren Extrakte allesamt verschiedene ungesättigte Mono- bzw. Trihydroxyfettsäuren (MHFA bzw. THFA) enthielten, die sowohl bei der eigenen, als auch bei anderen Spezies Schlupfaktivität aufwiesen.^[12] Während die Monohydroxyfettsäuren *in vitro* aktiv waren, konnten aus Seewasser, in dem sich erwachsene Seepocken der Spezies *B. balanoides* bzw. *B. hameri* während des natürlichen Eischlupfes befanden, nur aktive THFA extrahiert werden, die an *E. modestus* getestet wurden. Somit war davon auszugehen, dass es sich beim „egg-hatching-factor“ um eine Trihydroxyfettsäure handeln muss. Die Monohydroxyfettsäuren hingegen werden entweder erst *in vitro* erzeugt, oder ihnen fällt eine andere biochemische Rolle zu. Nachdem in *B. balanoides* weitere neue THFA identifiziert wurden,^[13] wurden anschließend nach einer genaueren Untersuchung in schlupfaktiven Extrakten neben dem bekannten Trioxilin B₄ (**7**) die Trioxiline A₃ (**9**) und A₄ (**10**) gefunden.^[14] Da fünf synthetisch hergestellte Isomere von Trioxilin B₄ nicht aktiv waren, während alle aktiven Fraktionen entweder Trioxilin A₃ bzw. A₄ enthielten, geht man heute davon aus, dass eines oder beide dieser Trioxiline den natürlichen „egg-hatching-factor“ ausmachen.

Die Bildung dieser Eicosanoide in der Seepocke könnte einem Mechanismus folgen, der eine 12-Lipoxygenase involviert.^[14] Ausgehend von Arachidonsäure (**11**) bzw. Eicosapentaensäure (**12**) würden diese von der 12-Lipoxygenase zu den entsprechenden 12-Hydroperoxysäuren (12-HpETE **13** bzw. 12-HpEPE **14**) oxidiert werden (Schema 1). Nach intramolekularem Transfer der terminalen Hydroxylgruppe auf C-8 würde eine 8-Hydroxy-11,12-epoxyeicosatetraen- (**15**) bzw. -pentaensäure (**16**) entstehen. Diese könnten durch eine Epoxidhydrolase zu den entsprechenden Triolen **9** und **10** hydrolysiert werden.



Schema 1: Mögliche Biosynthese von Trioxilin A₃ **9** und A₄ **10**.

Auch beim Menschen konnten Trioxiline, z.B. bei Entzündungsprozessen, nachgewiesen werden,^[15] während sie bei Reispflanzen als Abwehrstoffe bei Pilzinfektionen postuliert wurden.^[16]

2 THEMENSTELLUNG

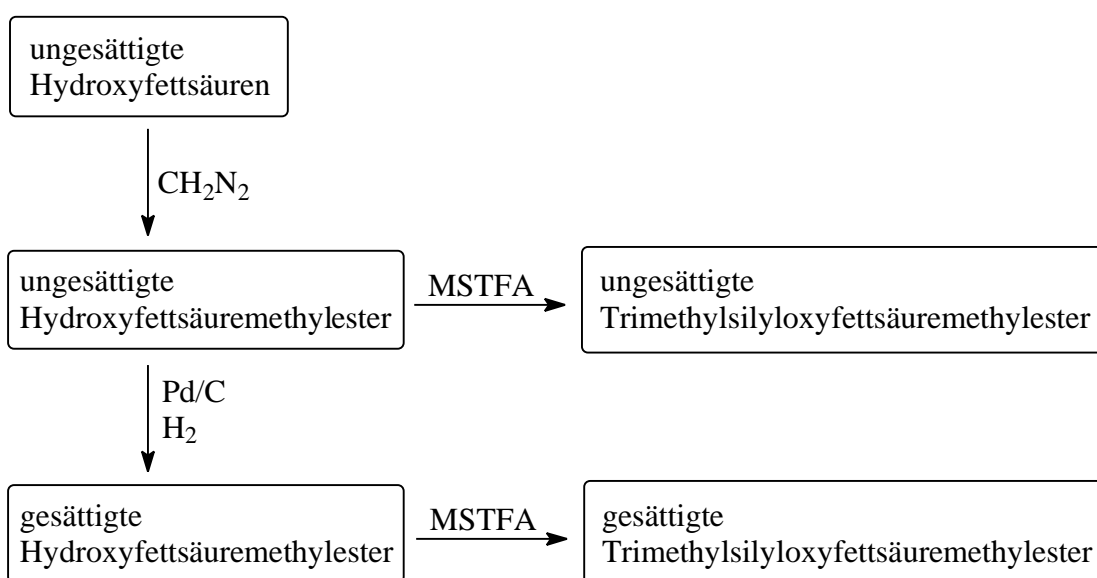
Nach heutigem Kenntnisstand handelt es sich beim „egg-hatching-factor“ der Seepocke *Balanus balanoides* um eines oder mehrere Isomere von 8,11,12-Trihydroxy-5,9,14-eicosatriensäure (Trioxilin A₃ **9**) bzw. 8,11,12-Trihydroxy-5,9,14,17-eicosatetraensäure (Trioxilin A₄ **10**). Dabei erfolgte die Identifizierung über gaschromatographisch-massenspektrometrische-(GC-MS)-Analysen von Derivaten,^[14] die mit literaturbekannten Daten^[17] verglichen wurden. So konnte nur die Position der Hydroxylgruppen, nicht jedoch ihre Konfiguration bestimmt werden. Die Lage und Geometrie der Doppelbindungen erfolgte aus Biogenesegesichtspunkten, die davon ausgehen, dass die beiden Triole aus Arachidonsäure bzw. Eicosapentaensäure gebildet werden. Es wurden bis heute zwar einige einzelne Stereoisomere der Trioxiline A₃ und B₃, die auch in anderen Organismen vorkommen, aus Zuckern synthetisiert,^[18] aber eine genaue Zuordnung zu Naturstoffen mit Hilfe von chromatographischen Verfahren erfolgte nicht.

Ziel der vorliegenden Dissertation war es demnach, die relative und absolute Konfiguration der Trioxiline A₃ (**9**) und A₄ (**10**), wie sie in der Seepocke vorkommen, zu bestimmen. Zuerst sollten die beiden Trihydroxysäuren in einem Extrakt der Art *Elminius modestus* nachgewiesen werden, nachdem dieser in geeigneter Weise derivatisiert wurde. Nach Synthese aller acht Stereoisomere dieses Derivates und Entwicklung eines chromatographischen Trennverfahrens an ggf. chiraler Phase sollte die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes über chemische Korrelation erfolgen. Ein anschließend synthetisiertes natürliches Konfigurationsisomer könnte dann im Biotest auf Schlupfaktivität überprüft werden, um die ermittelte Konfiguration zu bestätigen.

3 UNTERSUCHUNG EINES NATURSTOFFEXTRAKTES AUF DEN “EGG-HATCHING-FACTOR”

Bei Analysen von Seepocken wurden bis heute die Trioxiline A₃ (**9**) und A₄ (**10**) nur in der Spezies *Balanus balanoides* gefunden.^[14] Unsere Untersuchungen konzentrierten sich auf Extrakte von Seepocken der Art *Elminius modestus*, die unter anderem an der südenspanischen Küste zu finden sind. Demnach waren zunächst die beiden THFA im Extrakt nachzuweisen. Eine geeignete Nachweismethode stellt die gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchung dar, die neben hoher Empfindlichkeit gleichzeitig eine Möglichkeit zur Charakterisierung der getrennten Einzelsubstanzen bietet. Um die sehr polaren Trihydroxysäuren gaschromatographisch untersuchen zu können, mussten sie vorher in unpolare Derivate überführt werden.

Zuerst wurde der Extrakt nach einer Vorschrift von GLASTRUP^[19] mit Diazomethan behandelt, um die Säuregruppen zu verestern (Schema 2). Anschließend wurde der Extrakt mit *N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid (MSTFA) versetzt (s. 4.2.6), wodurch alle freien Hydroxylgruppen in Trimethylsilylethergruppen überführt wurden. Da die mehrfach ungesättigten Fettsäureester aufgrund von Allylsplattungen zum Teil komplizierte Massenspektren ergeben, wurde der Extrakt zusätzlich vor der Silylierung über Pd/C zu den entsprechenden gesättigten Fettsäuren hydriert.



Schema 2: Derivatisierungsmöglichkeiten von ungesättigten THFA

Die auf diesen Wegen derivatisierte Naturstoffprobe wurde gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht (Abb. 3 und 4).

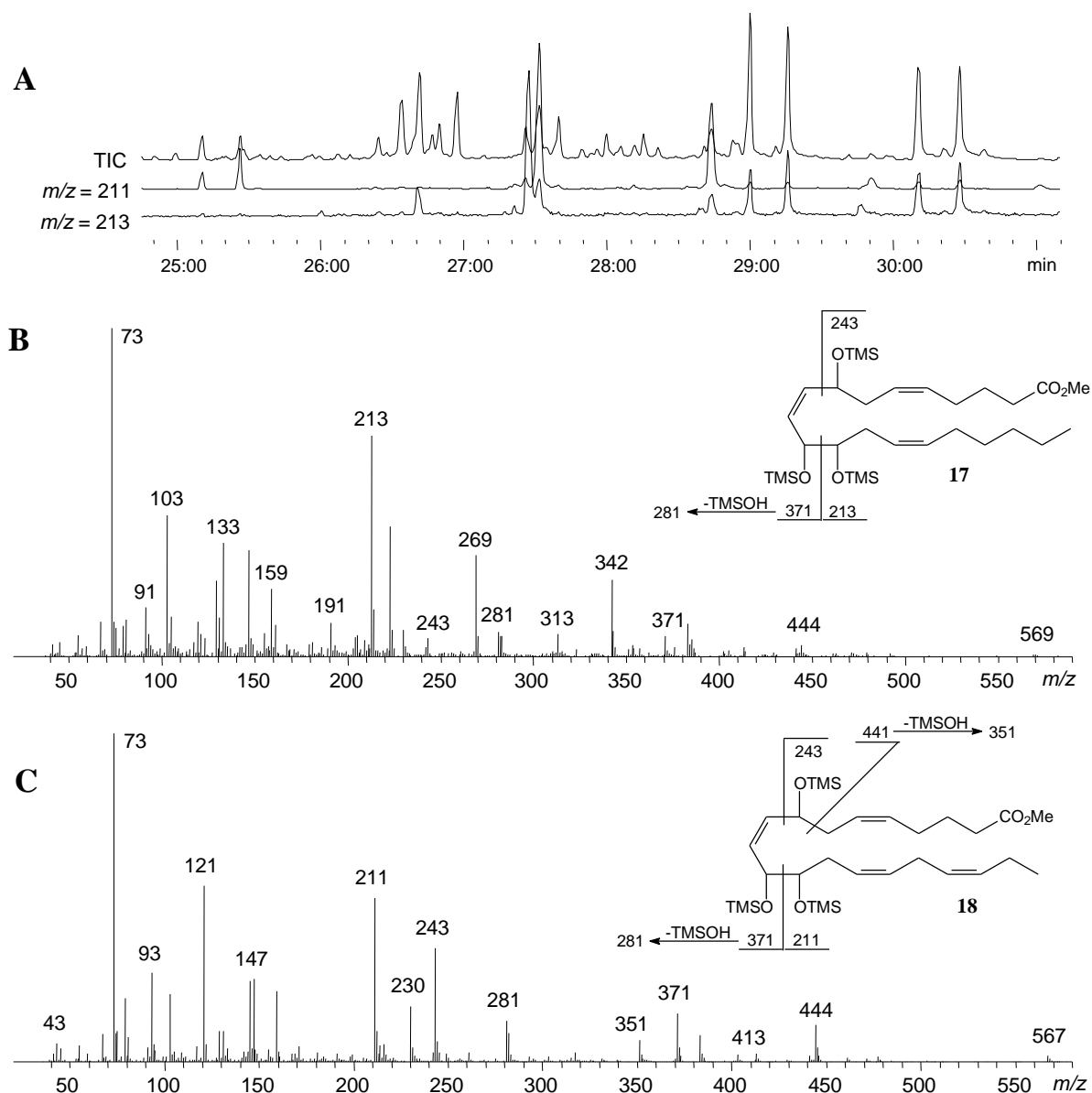


Abb. 3: Analyse der ungesättigten Trimethylsilyloxyester **17** und **18**. (A) Totalionenstromchromatogramm mit Ionenspuren von $m/z = 211$ und 213 . (B) Massenspektrum bei 27:28 min. (C) Massenspektrum bei 27:32 min. BPX-5, 50 °C, 5 min, 10 °C/min \rightarrow 300 °C.

Abb. 3A zeigt zusammen mit den Ionenspuren $m/z = 213$ und 211 , die diagnostisch für Trioxilin A₃ und A₄ sind, einen Ausschnitt des Totalionenstromchromatogramms (TIC) des veresterten und silylierten Extraktes. Bei 27:28 min ist ein Massenspektrum erkennbar, dass mit dem literaturbekannten Massenspektrum von Trioxilin A₃ (**17**) korreliert.^[20] Charakteristisch sind neben dem Ion $m/z = 213$ (terminales Methylfragment (TMF) nach Spaltung zwischen C-11 und C-12) die Ionen bei $m/z = 243$ (terminales Carboxylfragment (TCF) nach Spaltung zwischen C-8 und C-9), $m/z = 371$ (TCF nach Spaltung zwischen C-11 und C-12) bzw. $m/z = 281$ (Verlust von TMSOH) und $m/z = 569$ (Molekülion nach Abspaltung von CH₃). Das Ion bei $m/z = 444$ lässt sich durch Umlagerung einer Trimethylsilylgruppe auf die Carboxylgruppe und anschließende Spaltung zwischen C-11 und

C-12 erklären. Da dem Massenspektrum von Trioxilin A₃ (**17**) mindestens eines einer zweiten Verbindung überlagert ist (Ionen bei $m/z = 223$, 269 und 342), stimmt es nur leicht eingeschränkt mit dem Literaturspektrum überein. Beim Massenspektrum des silylierten Trioxilin A₄ (**18**) (Abb. 3C) ist die Übereinstimmung mit dem Literaturspektrum^[14] wesentlich besser. Die charakteristischen Ionen bei $m/z = 243$, 371, 281 und 444 (vergl. Abb. 3B) sind deutlich zu erkennen. Das TMF $m/z = 211$ und das Ion $m/z = 567$ enthalten entsprechend zwei Masseneinheiten weniger. Außerdem lässt sich noch das Ion $m/z = 351$ (TCF nach Spaltung zwischen C-7 und C-8 und Verlust von TMSOH) erkennen.

Die gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchung des veresterten, hydrierten und silylierten Naturstoffextraktes ist in Abb. 4 dargestellt.

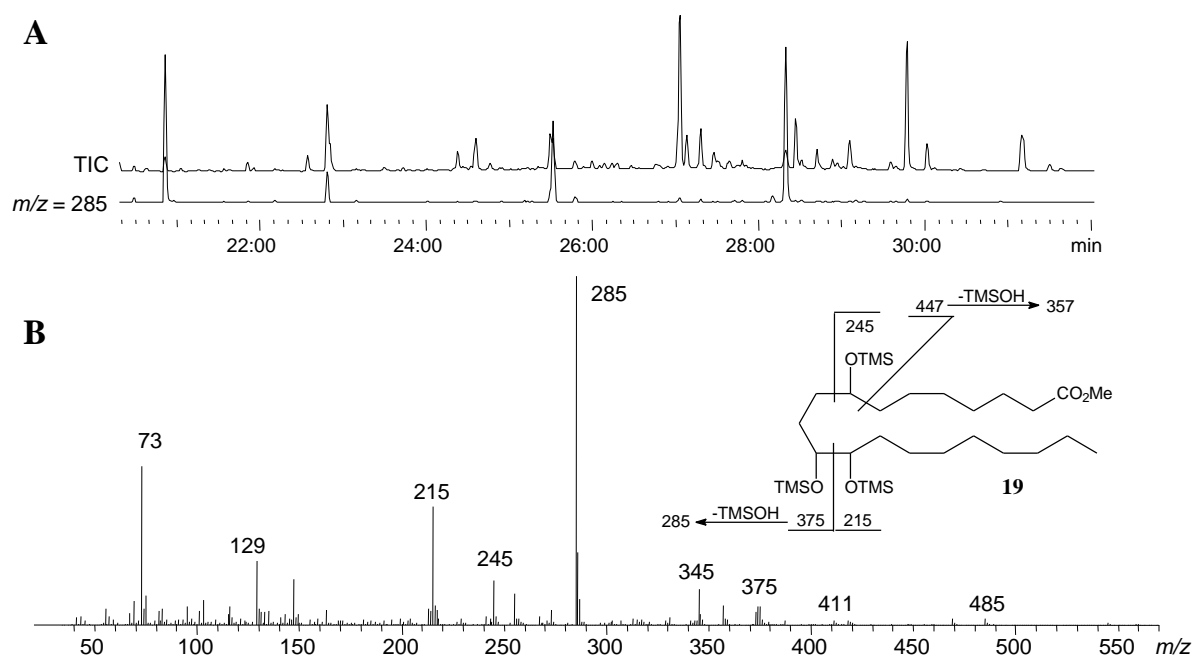


Abb. 4: Analyse des gesättigten Trimethylsilyloxyesters **19**. (A) Totalionenstromchromatogramm mit der Ionenspur $m/z = 285$. (B) Massenspektrum bei 28:20 min. BPX-5, 50 °C, 5 min, 10 °C/min → 300 °C.

In Abb. 4A ist ein Ausschnitt des Totalionenstromchromatogramms mit der charakteristischen Ionenspur $m/z = 285$ dargestellt. Das Massenspektrum bei 28:20 min zeigt die in Vergleich zu Abb. 3 zu entsprechend höheren Massenzahlen verschobenen Molekülfragmentationen ($m/z = 215$, 245, 285, 357, 375) von Trioxilin A (**19**) (vergl. Abb. 3), die gut mit dem Literaturspektrum^[14] korrelieren.

Zur genaueren Analyse und für weitere Derivatisierungen (s. 5.6) wurde der Extrakt einer Trennung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) unterzogen (Abb. 5).

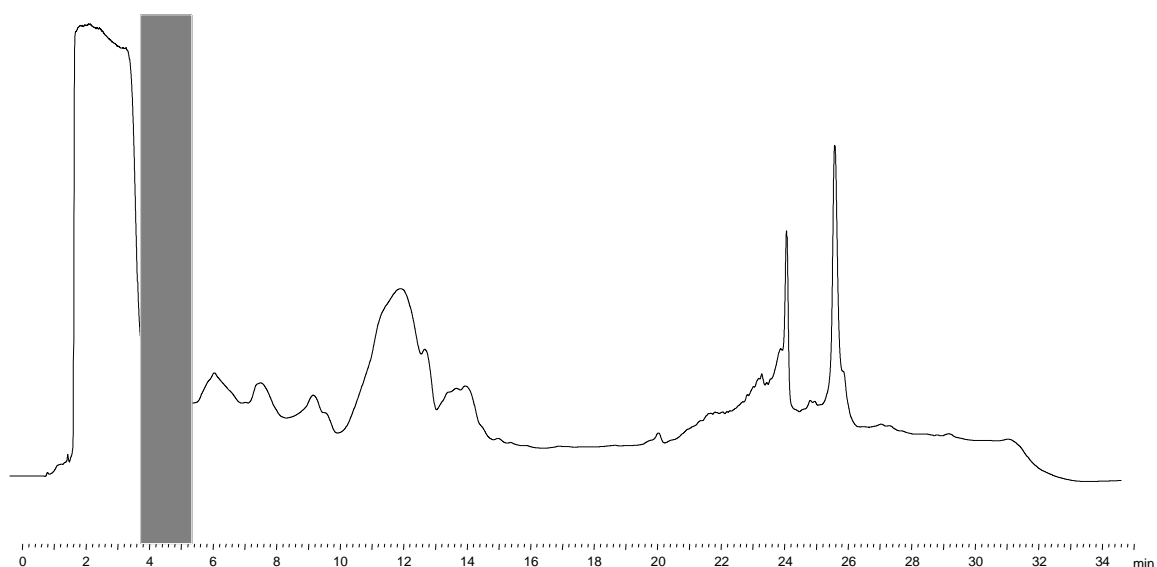


Abb.5: HPLC-Trennung eines Ethylacetatextraktes von *Elminius modestus*. Die Trennung wurde auf einer RP-18-Phase mit MeOH/H₂O-Gemischen von MeOH 55-70% (10 min) über MeOH 70-80% (7 min) bis MeOH 80-100% (3 min) durchgeführt. Die UV-Detektion erfolgte bei 230 nm.

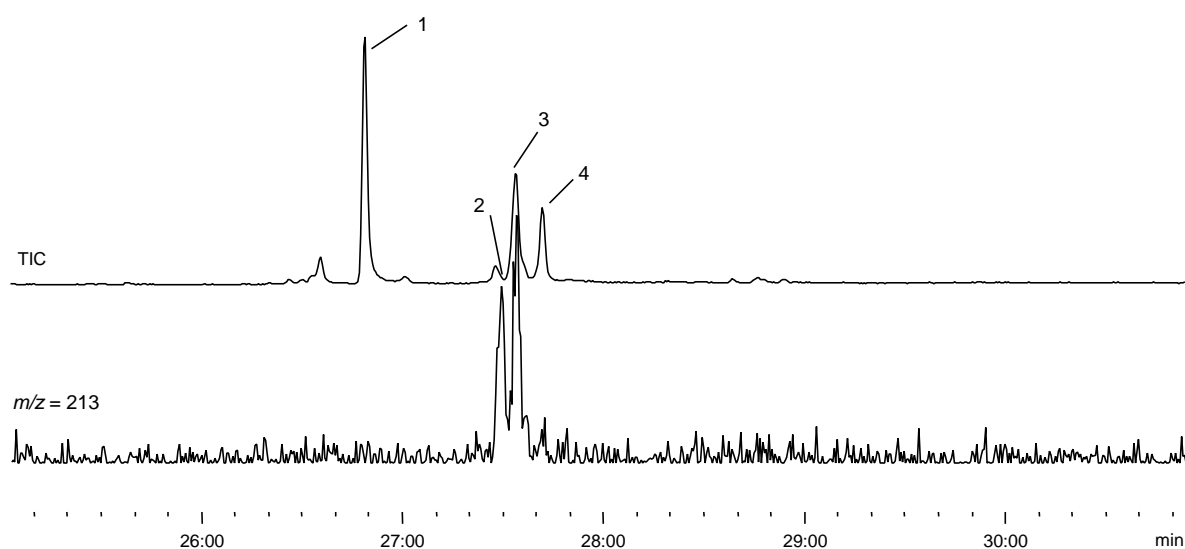


Abb. 6: TIC mit Ionenspur $m/z = 213$ der ungesättigten Trimethylsilyloxysäureester **17** und **18** der HPLC-Fraktion von 3.7-5.3 min. Peaks: 1, Diethylphthalat; 2, Trioxilin A₃; 3, Trioxilin A₄; 4, 11,14,15-Trihydroxy-5,8,12,17-eicosatetraensäure. BPX-5, 50 °C, 5 min, 10 °C/min → 300 °C.

Die nachfolgende Derivatisierung der Fraktion von 3.7-5.3 min zu den ungesättigten Trimethylsilyloxysäureestern **17** und **18** lieferte das in Abb.6 dargestellte TIC, worin Trioxilin A₄ (**18**) die Hauptkomponente neben Diethylphthalat bildet (vergl. Abb 3A). Die konstitutionsisomere 11,14,15-Trihydroxy-5,8,12,17-eicosatetraensäure (Peak 4) befand sich ebenfalls im Eluat und wurde anhand ihres Massenspektrums identifiziert (Anhang 10.2).

Des Weiteren wurden im Gesamtextrakt nach der Hydrierung mehrere Mono-, Di- und Trihydroxycarbonsäureester gefunden, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Sie wurden zusammen mit ihren ungesättigten Vorläufern in Anhang 10.2 über ihre charakteristischen Ionen im Massenspektrum identifiziert.

Tabelle 1: Weitere Hydroxycarbonsäuren im Extrakt von *Elminius modestus*.

Monohydroxyfettsäuren	Dihydroxyfettsäuren	Trihydroxyfettsäuren
5-OH-C20	12,13-diOH-C18	10,11,12-triOH-C20
8-OH-C20	8,9-diOH-C20	11,14,15-triOH-C20
11-OH-C20	10,11-diOH-C20	10,13,14-triOH-C22
12-OH-C20	11,12-diOH-C20	12,13,14-triOH-C22
15-OH-C20	14,15-diOH-C20	
14-OH-C22	13,14-diOH-C22	

Bei den in Tabelle 1 angegebenen Abkürzungen gibt der Präfix Anzahl und Positionen der Hydroxylgruppen und der Suffix die Länge der Kohlenstoffkette der Carbonsäuren an.

4 SYNTHESE DER STEREOISOMERE VON 8,11,12-TRIHYDROXY-EICOSANSÄUREMETHYLESTER

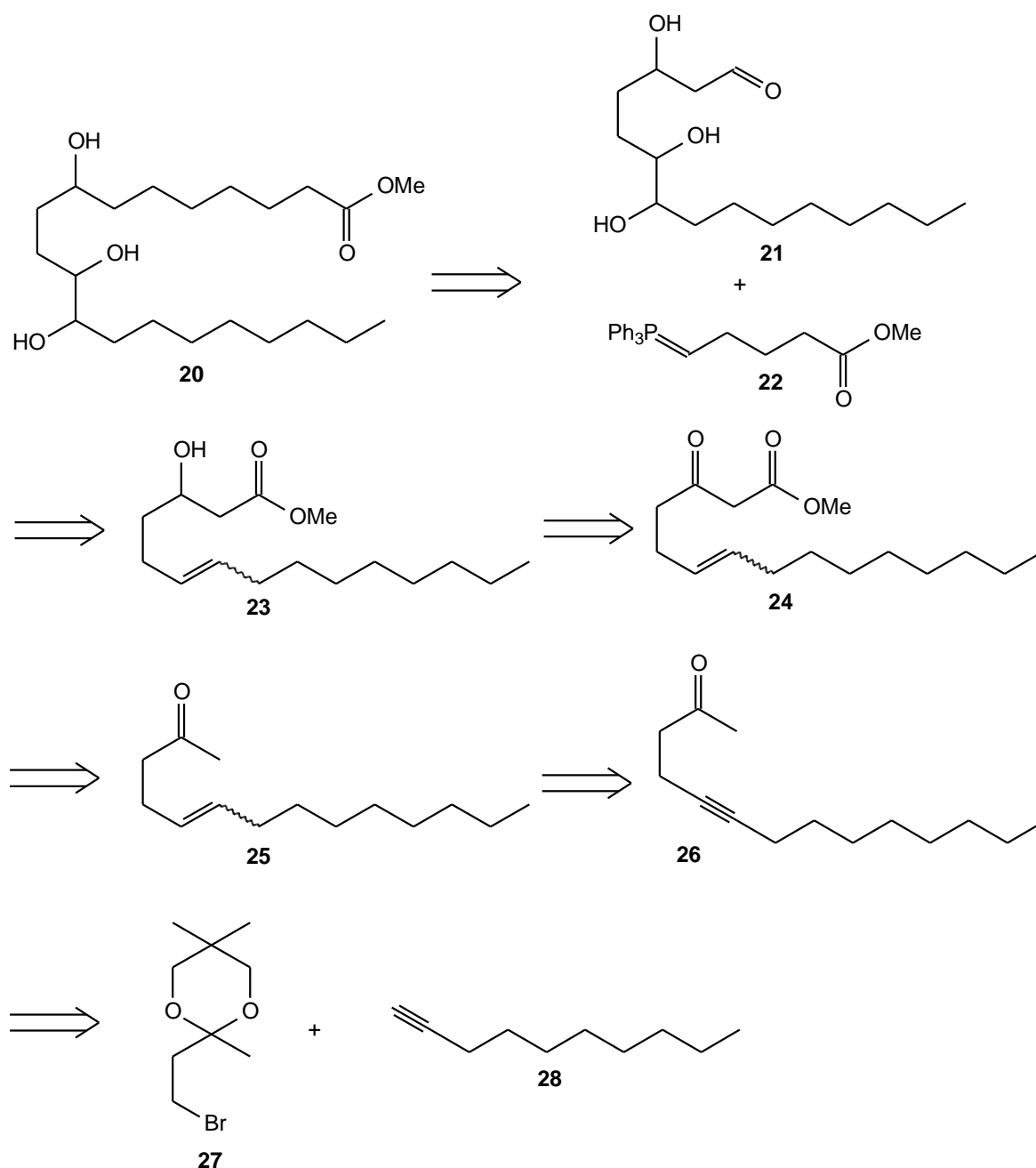
Die Trioxiline A besitzen drei stereogene Zentren, woraus acht verschiedene Konfigurationsisomere resultieren. Um die Konfiguration der natürlich in Seepocken vorkommenden Trioxiline A (**9** und **10**) eindeutig bestimmen zu können, war die Synthese aller acht Stereoisomere erforderlich. Der Syntheseaufwand sollte dabei so gering wie möglich gehalten werden.

Dazu wurde zunächst eine Strategie entwickelt, die die Synthese der Trioxiline als Methylester in ihrer gesättigten Form **20** mit den Hydroxylfunktionen an C-8, C-11 und C-12 ermöglichen sollte, welche dann dem bzw. den hydrierten natürlichen Produkten zugeordnet werden können. Weiterhin sollten die Stereoisomere zunächst als vier Paare von je zwei Diastereomeren synthetisiert werden, um einen möglichst schnellen Zugang zu allen acht Isomeren zu erhalten. Bei einer erfolgreichen Trennung der Konfigurationsisomere müsste zu einer eindeutigen und vollständigen Zuordnung jeweils ein Isomer aus jedem Paar stereoselektiv nachsynthetisiert werden.

4.1 Retrosyntheseplan

In Schema 3 ist die lineare Synthesestrategie retrosynthetisch dargestellt. Die Zielverbindung **20** lässt sich unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen aus dem Aldehyd **21** und einem Ylid **22** durch eine Wittig-Reaktion aufbauen. Die vicinale Diolgruppe in **21** kann durch eine OsO₄-Dihydroxylierung (nach Bedarf auch asymmetrisch) einer (*E*)- bzw. (*Z*)-Doppelbindung eingeführt werden. Dadurch wird die Konfiguration an C-11 und C-12 festgelegt und ein Gemisch zweier Stereoisomere erhalten. Der β -Hydroxyester **23** lässt sich durch enantioselektive Hydrierung mit chiralen BINAP-Rutheniumkatalysatoren aus dem β -Ketoester **24** darstellen. An dieser Stelle erhält man durch entsprechende Katalysatorwahl die späteren (8*R*)- bzw. (8*S*)-Säureester. Durch Umsetzung mit Dimethylcarbonat kann aus dem Methylketon **25** der β -Ketoester **24** hergestellt werden. Das Lithiumacetylid von **28** kann an das Halogendioxan **27** gekuppelt werden und die interne Dreifachbindung im Ketoalkin **26** entweder durch Hydrierung mit Lindlar-Katalysator zum (*Z*)-Alken oder durch Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak zum (*E*)-Alken transformiert werden.

Diese Synthese bietet durch einfache Katalysator- bzw. Hydrierungsmodifikation einen flexiblen Zugang zu allen acht Konfigurationsisomeren. Zudem kann die Einführung der vicinalen Diolgruppierung wahlweise an verschiedenen Stellen im Syntheseplan erfolgen.



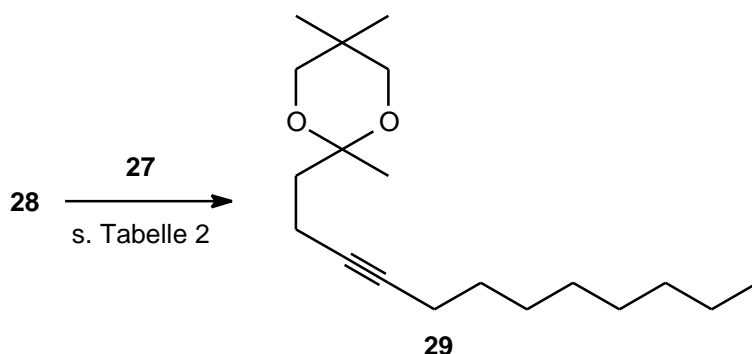
Schema 3: Retrosyntheseplan von 8,11,12-Trihydroxyeicosansäure (**20**).

4.2 Synthese der 8,11,12-Trihydroxyeicosanoide als Diastereomerenpaare

4.2.1 Synthese des C-14 Ketoalkins **26**

In der ersten Stufe der Synthesesequenz sollte 5-Tetradecin-2-on (**26**) durch Kupplung der beiden käuflichen Edukte 1-Decin (**28**) und 2-(2-Bromethyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan (**27**) mit nachfolgender Acetalspaltung hergestellt werden. Es stellte sich heraus, dass die Kupplung des Alkaliakylinylids von 1-Decin (**28**) auch nach Variation verschiedener

Reaktionsparameter das gewünschte Produkt **29** (Schema 4) in sehr schlechter Ausbeute lieferte (6-13%, Tabelle 2, Einträge 2 und 4), da überwiegend die Edukte isoliert wurden.



Schema 4: Direkte Synthese von 2-(3-Dodecynyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan (**29**).

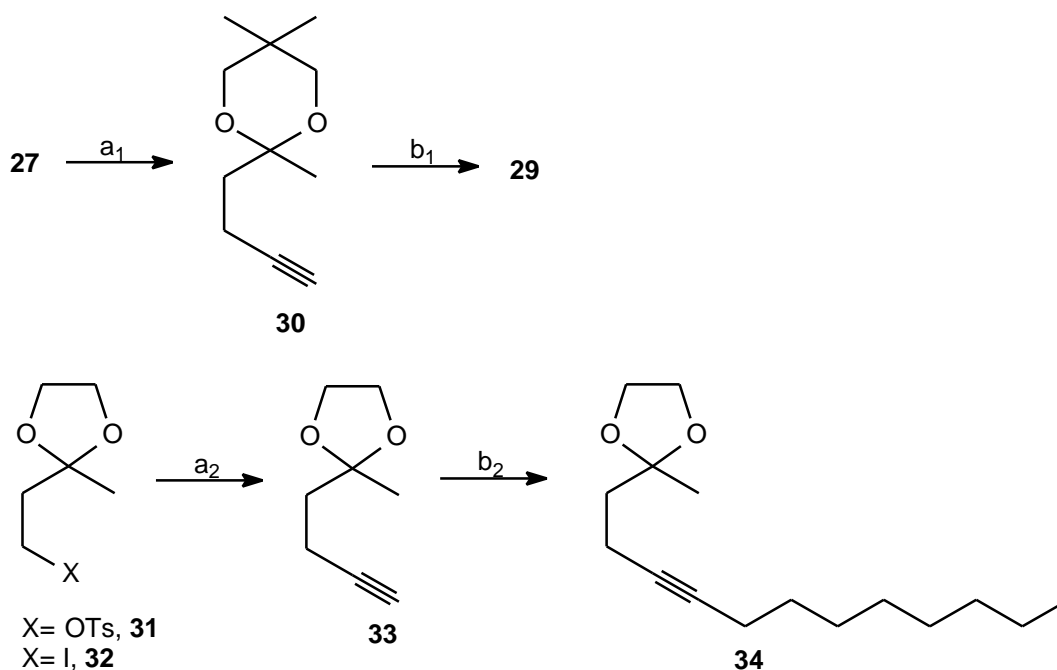
In der Literatur wurden Lithiumalkynylide erfolgreich an ähnliche Acetale unter Verwendung des Cosolvens Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) gekuppelt,^[21] auf dessen Verwendung hier wegen seiner Giftigkeit verzichtet wurde. Als Ersatzstoff für HMPA wird unter anderem auch für Lithiumalkynylidkupplungen an Halogenalkane das gesundheitlich unbedenklichere 1,3-Dimethyltetrahydro-2-(1*H*)-pyrimidinon (DMPU) diskutiert,^[22] dessen Einsatz aber bei der Darstellung von Dioxan **29** wenig bis keinen Erfolg brachte (Tabelle 2, Einträge 1-3). Das beste Ergebnis wurde unter Verwendung von Natriumamid als Base erzielt (Eintrag 4), aber auch hier konnten lediglich 13% Ausbeute gewonnen werden.

Tabelle 2: Verschiedene Reaktionsbedingungen zur direkten Synthese von 2-(Dodec-3-ynyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan (**29**).

Eintrag	Base	Reaktionszeit (h)	Temperatur (°C)	Lösemittel und Cosolvens	29 (%)
1	<i>n</i> -BuLi	2	-78 bis -50	THF und DMPU	-
2	<i>n</i> -BuLi	26.5	-78 bis 0	THF und DMPU	6
3	<i>n</i> -BuLi	3	-78 bis 0	DME und DMPU	-
4	NaNH ₂	10	-33 bis 50	DMSO	13

Da die geplante lange lineare Synthesesequenz auf hohe Ausbeuten angewiesen war, wurde beim Anfangsschritt ein alternativer Syntheseweg eingeschlagen.

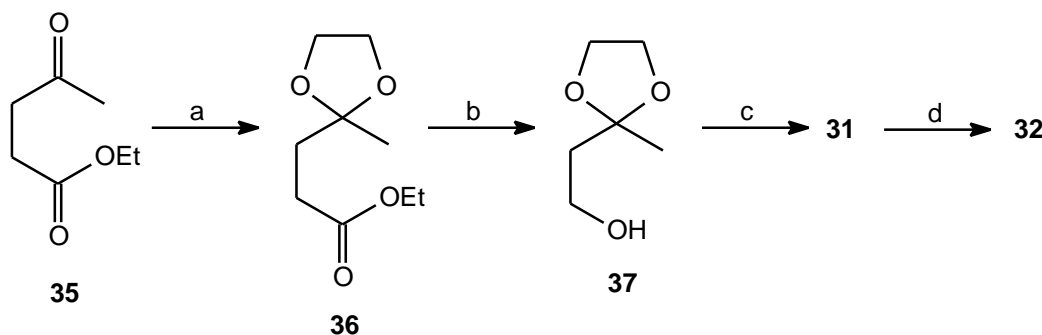
Arbeiten von FRANCKE et al.^[23] haben gezeigt, dass sich interne Alkine sehr gut durch einen zweistufigen Prozess darstellen lassen. Bei diesem wird zunächst die Alkineinheit als Lithiumacetylid eingefügt und das entstandene terminale Alkin nach Deprotonierung und Umsatz mit einem Halogenalkan zum gewünschten internen Alkin kettenverlängert. Die Reaktion von 2-(2-Bromethyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan (**27**) mit Lithiumacetylid ergab nach Kettenverlängerung mit Iodoctan das gewünschte 2-(3-Dodecynyl)-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan (**29**) in 28%iger Ausbeute über zwei Stufen (Schema 5a₁, b₁).



Schema 5: Zwei Synthesewege für ein acetalgeschütztes 5-Tetradecin-2-on **29** und **34**. a) $\text{LiC}\equiv\text{CH-EDA}$, DMSO, 5-20 °C, a₁: 49%, a₂: 74% aus **31**; 63% aus **32**. b) $n\text{-BuLi}$, Iodoctan, THF, DMPU, 0 °C, b₁: 58%, b₂: als Rohprodukt weiter verwendet.

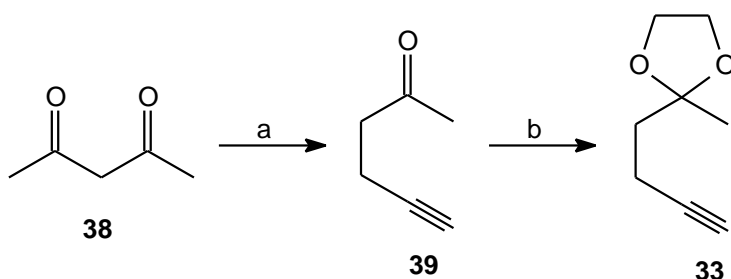
Um die Ausbeute zu verbessern, wurde versucht, das Brom in **27** durch eine bessere Abgangsgruppe zu ersetzen. Da der Austausch von Brom zu Iod in **27** ein flüchtiges und instabiles Produkt ergab, wurde auf eine effiziente Synthese von KEINAN et al. zurückgegriffen,^[24] in der 2-(2-Iodethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**32**) bzw. 2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-ethyltosylat (**31**) in vier (64% Ausbeute, Lit.: 55%) bzw. drei Stufen (86% Ausbeute, Lit.: 63%) aus Ethylacetonat (**35**) aufgebaut wurde (Schema 6). Dabei wurde Ethylacetonat mit Ethylenglykol zum entsprechenden Dioxolan **36** acetalisiert und dieses mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) zum Alkohol **37** reduziert, welcher mit *p*-Tosylchlorid in das

Tosylat **31** überführt wurde. Die Umsetzung nach Finkelstein zum Iodid **32** ist zwar unter recht guter Ausbeute (74%) möglich, die anschließende Reaktion zu 2-(3-Butinyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**33**) gelingt aber aus dem Vorläufertosylat **31** mit höheren Ausbeuten (63 zu 74%; Schema 5a₂).



Schema 6: Synthese von 2-(2-Iodethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan **32**. a) Ethylenglykol, *p*-TsOH, DCM, 40 °C, 95%. b) LAH, DE, 0-35 °C, 92%. c) *p*-TsCl, Pyridin, DCM, 0 °C, 99%. d) NaI, NaHCO₃, Aceton, 50 °C, 74%.

Da sich Alkin **33** als geeignet für die Fortführung der Synthesesequenz erwiesen hat, wurde nach einem schnelleren Zugang gesucht. Nach Schema 7 kann **33** in zwei Schritten nach Vorschriften von BOAVENTURA et al.^[25] und ADAM et al.^[26] aus Acetylaceton (**38**) durch Umsatz mit Propargylbromid in Ethanol mit anschließender Acetalisierung zum Dioxolan **33** erhalten werden.



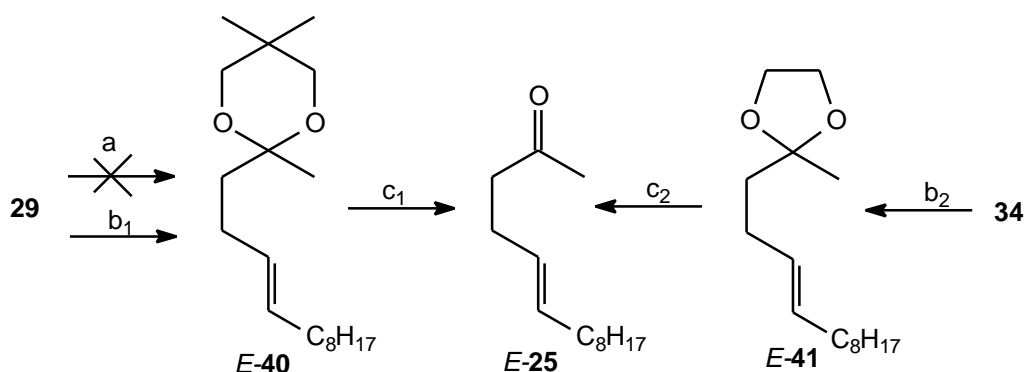
Schema 7: Alternative zweistufige Darstellung von 2-(3-Butinyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**33**). a) Propargylbromid, K₂CO₃, EtOH, 78 °C, 55%. b) Ethylenglykol, *p*-TsOH, CHCl₃, 61 °C, 73%.

Verglichen mit der Synthese von **33** aus Schema 6 und 5 werden bei der Darstellung aus Acetylaceton (**38**) zwei Stufen weniger benötigt. Die Gesamtausbeute ist aber mit 40% um 24% schlechter als bei der vierstufigen Synthese.

4.2.2 Synthese des C-14 Ketoalkens 25

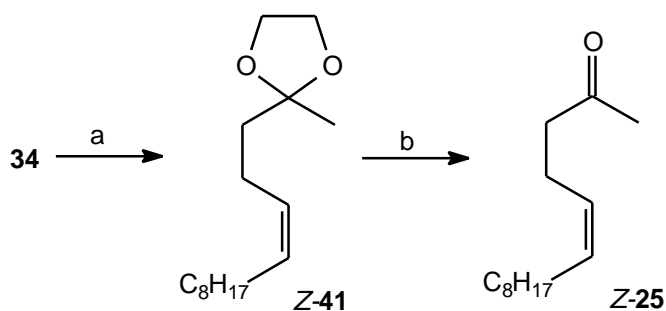
Im Folgenden wurden die acetalgeschützten 5-Tetradecin-2-one **29** und **34** in die entsprechenden Alkene überführt. Die Geometrie der Doppelbindung bestimmt dabei die relative Konfiguration der nachfolgend durch Dihydroxylierung eingeführten vicinalen Diolgruppe (s. 4.2.5).

Disubstituierte Alkine können entweder mit $\text{LAH}^{[27]}$ oder durch Alkalimetalle in flüssigen Aminen bzw. Ammoniak^[28] zu (*E*)-Alkenen reduziert werden. Die Verwendung von LAH als Reduktionsmittel ergab bei der Umsetzung des Alkins **29** ein nicht identifiziertes Reaktionsprodukt, während **29** und **34** erfolgreich mit Lithium und *t*-Butanol als Protonenquelle in flüssigem Ammoniak zu den entsprechenden (*E*)-Alkenen *E*-**40** und *E*-**41** (*dr*: 100/0) reduziert wurden (Schema 8). Dioxolan **34** setzte sich dabei in 5 h vollständig um, während der Umsatz bei Dioxan **29** nach 7 h erst 78% betrug. Bei Wiederholung der Reaktionen wurde die Ketogruppe demnach ausschließlich als Dioxolan geschützt. Die Entfernung der Schutzgruppe erfolgte standardmäßig im salzsauren Medium.



Schema 8: Synthese von (*E*)-5-Tetradecen-2-on (*E*-**25**). a) LAH, THF/DME, 110 °C. b) Li, *t*-ButOH, $\text{NH}_3(\text{l})$, -33 °C, b₁: 54%, b₂: 88%, *dr*: 100/0. c) HCl, THF/MeOH/H₂O, 50 °C, c₁: 95%, c₂: 84%.

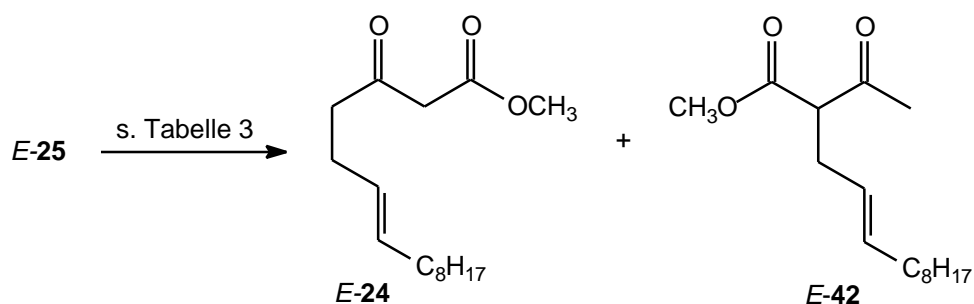
Die Darstellung von (*Z*)-Alkenen aus Alkinen gelingt zweckmäßig durch Wasserstoffhydrierungen mit partiell vergifteten Katalysatoren wie dem *Lindlar*-Katalysator,^[29] der die Weiterreaktion zum Alkan verhindert. Entsprechend konnte 2-(3-Dodecynyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**34**) in guter Ausbeute (96%) und Selektivität (*dr*: 19/1) hydriert und nachfolgend hydrolysiert werden (Schema 9).



Schema 9: Synthese von (Z)-5-Tetradecen-2-on (**Z-25**). a) H_2 , Lindlar-Kat., 20 °C, 1.013 bar, 96%, *dr*: 95/5; b) HCl, THF/MeOH/ H_2O , 50 °C, 84%.

4.2.3 Synthese des C-15 β -Ketoesters **24**

Prinzipiell lassen sich 3-Oxoester durch eine gemischte Claisen-Esterkondensation herstellen.^[30] Allerdings würde bei Verwendung eines enolisierbaren Elektrophils (4-Tridecensäureester, der zur Darstellung von **24** benötigt würde), das Risiko der Bildung von Produktgemischen bestehen. Daher wurde zur Darstellung des β -Ketoesters **24** ein Syntheseweg über das Methylketon **25** gewählt. Alkalimetallenolate lassen sich leicht durch Kohlensäureester,^[31] Oxalsäureester^[32] oder Cyanameisensäurealkylester^[33] zu β -Ketoestern acylieren. Demnach wurde Keton **E-25** in Anlehnung an eine Vorschrift von TABER et al.^[31] mit NaH in Gegenwart einer katalytischen Menge Methanol deprotoniert und mit Dimethylcarbonat (DMC) acyliert (Schema 10).



Schema 10: Synthese von (E)-3-Oxo-6-pentadecensäuremethylester (**E-24**).

Als Reaktionsprodukt wurde neben **E-24** das methylenacylierte Regioisomer **42** in einem Regioisomerenverhältnis von **24/42** = 2.6/1 isoliert (Tabelle 3, Eintrag 1). Um die Bildung des internen Enolats zu unterdrücken, wurde versucht, die Reaktionsführung kinetisch zu kontrollieren. Die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur verbesserte die Selektivität jedoch nicht, während sich die Ausbeute verschlechterte (Eintrag 2).

Tabelle 3: Verschiedene Reaktionsbedingungen zur Synthese von (*E*)-3-Oxo-6-pentadecensäuremethylester (*E*-**24**).

Eintrag	Acylierungs- mittel	Base	Lösemittel	Temperatur (°C)	24/42	Ausbeute 24, 42 (%)
1	DMC	NaH	THF	70	2.6/1	83
2	DMC	NaH	THF	20	2.6/1	71
3	DMC	LHMDS	THF/DMPU	-78 bis -30	1/1.5	16
4	DMC	NHMDS	THF	-50 bis 50	1.9/1	59
5	CAM	NHMDS	THF	-40	-	-
6*	CAM	LHMDS	THF/DMPU	-78	-	-
7*	DMC	NHMDS	THF	-78 bis 20	-	-

*: intermediäre Alkalimetallenolate wurden vor der Acylierung mit MnBr₂ auf Mangan transmetalliert.

Auch die Verwendung stärkerer Basen (LHMDS, NHMDS) bei tieferen Temperaturen verschlechterte sowohl die Selektivitäten als auch die Ausbeuten (Einträge 3 und 4). Als alternatives Acylierungsmittel wurde Chlorameisensäuremethylester (CAM) getestet, dessen Einsatz ebenso wie die Verwendung von Manganenolaten, die in Alkylierungsreaktionen Polyalkylierungen vermeiden,^[34] überwiegend *O*-Acylierungsprodukte lieferte (Einträge 5-7). Da weder Selektivität noch Ausbeute durch Variation der Reaktionsbedingungen verbessert werden konnten, wurde die Synthese mit dem säulenchromatographisch nicht trennbaren 2.6/1 Regioisomerengemisch fortgesetzt.

4.2.4 Synthese des C-15 b-Hydroxyketons **23**

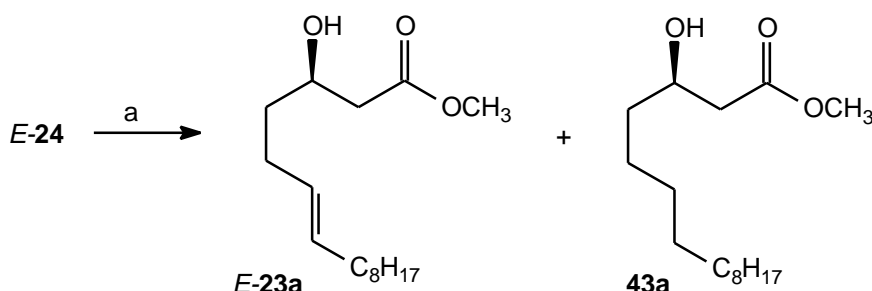
In dieser Stufe der Synthesesequenz sollte das erste definierte stereogene Zentrum in das Molekül eingefügt werden. Um synthetisch ein Chiralitätszentrum in ein achirales Molekül einzuführen, bietet die asymmetrische Katalyse einen attraktiven Zugang.

Früher wurden chirale β -Hydroxyester durch biologische bzw. biochemische Umsetzungen^[35] von β -Ketoestern, z.B. mit Bäckerhefe, erhalten. Der Nachteil der enzymatischen Katalyse ist jedoch die begrenzte Anzahl von Substraten, die von Enzymen erkannt werden, sowie die Instabilität gegenüber äußeren Einflüssen wie z.B. Temperatur, Oxidation, pH-Wert und Lösungsmitteln.

Somit kommt bei dieser Synthese der homogenen asymmetrischen katalytischen Hydrierung die größte Bedeutung bei. Entscheidend für den Erhalt hoher Stereoselektivitäten ist die

richtige Kombination von Katalysatorligand und Zentralatom, sowie die Wahl der Reaktionsbedingungen. Es hat sich gezeigt, dass die Kombination von Rutheniumkernen mit verschiedensten [2,2'-Bis-(diarylphosphino)-1,1'-binaphthyl]-Liganden (BINAP) äußerst effektive und selektive Hydrierungskatalysatoren ergeben, die besonders gut zur enantioselektiven Reduktion von β -Ketoestern geeignet sind.^[36]

Für die Reduktion von Keton **24** sollten möglichst milde Reaktionsbedingungen gewählt werden, da das Molekül zusätzlich eine Unsatigung an C-6 besitzt, die nicht mithydriert werden durfte. TABER et al. fanden 1991 eine Darstellung für den Katalysator $[\text{NH}_2\text{Et}_2]^+[\{\text{RuCl}(\text{BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]^-$, indem sie käufliches $[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_n$ mit BINAP und Triethylamin in Toluol zum Sieden erhitzen. Mit diesem Katalysator reduzierten sie bei 80 °C und 35 bar Wasserstoffdruck in 6 h ungesättigte β -Ketoester unter Erhalt der Doppelbindung.^[37] Analog wurde *E*-**24** in 23 h mit diesem (*R*)-Ru-BINAP-Katalysator umgesetzt (Schema 11), und es wurde das ungesättigte Produkt *E*-**23a** zusammen mit dem gesättigten Hydroxyester **43a** in einem Verhältnis von **23/43** = 2/1 erhalten.

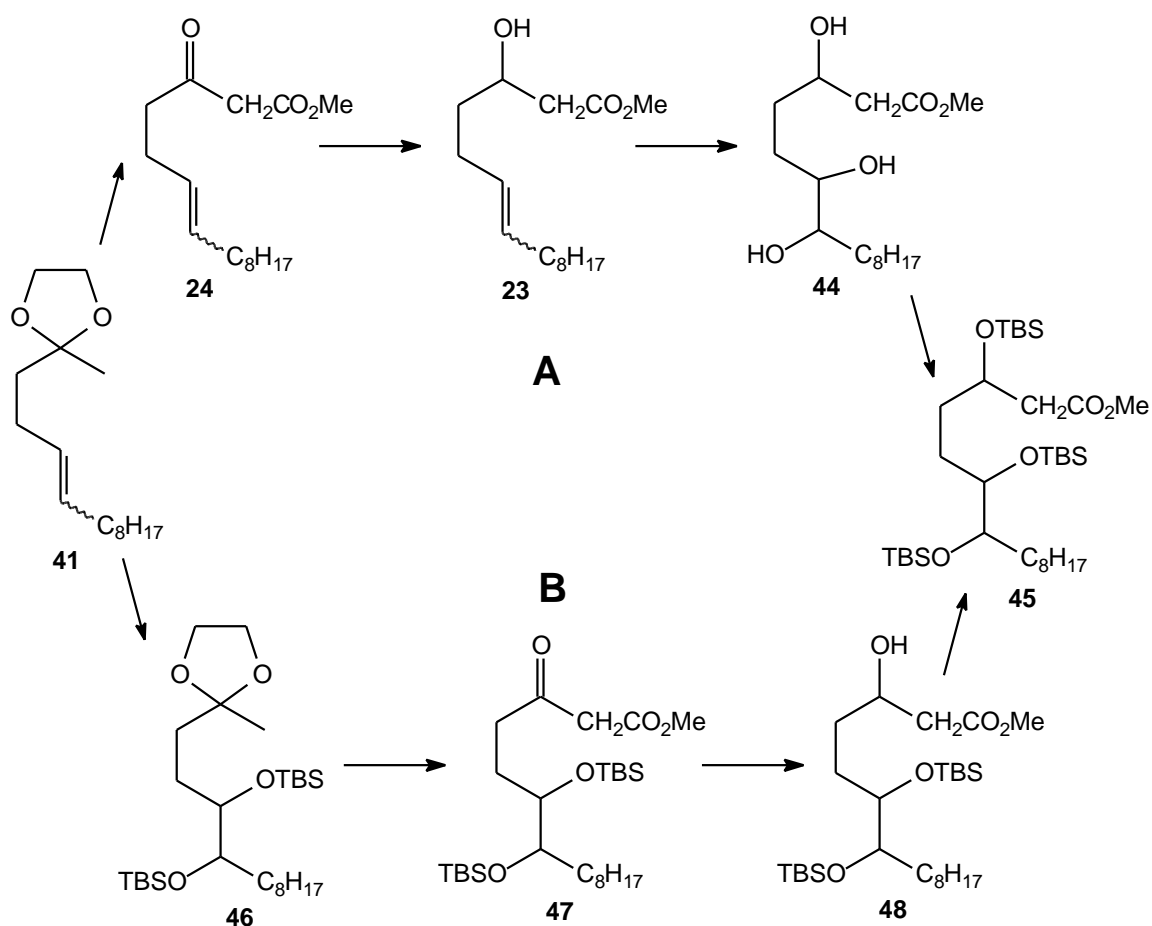


Schema 11: Synthese von (3*R*,6*E*)-3-Hydroxy-6-pentadecensäuremethylester (*E*-**23a**). a) H_2 , $[\text{NH}_2\text{Et}_2]^+[\{\text{RuCl}(\text{BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]^-$, MeOH, 80 °C, 35 bar, 57% *E*-**23a**, 29% **43a**, *ee*: 92%.

Eine Verringerung der Reaktionszeit auf bis zu 30 min änderte die Produktverteilung nicht, während der Umsatz zurückging. Die angegebene Konfiguration von *E*-**23a** wurde aus der Literatur^[36,37] abgeleitet. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte nach Trennung der Enantiomere auf einer chiralen Hydrodex-Phase (130 °C isotherm) und ergab einen *ee* von 92%. Der isomere β -Ketoester **42** wurde unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht umgesetzt und konnte säulenchromatographisch abgetrennt werden.

Anschließend wurde versucht, nach identischer Vorschrift die Umsetzung mit dem (*S*)-Ru-BINAP-Katalysator und *E*- bzw. *Z*-**24** zu reproduzieren. Alle diese Versuche ergaben jedoch ausschließlich hydriertes Produkt **43**, so dass der geplante Syntheseweg umgestellt

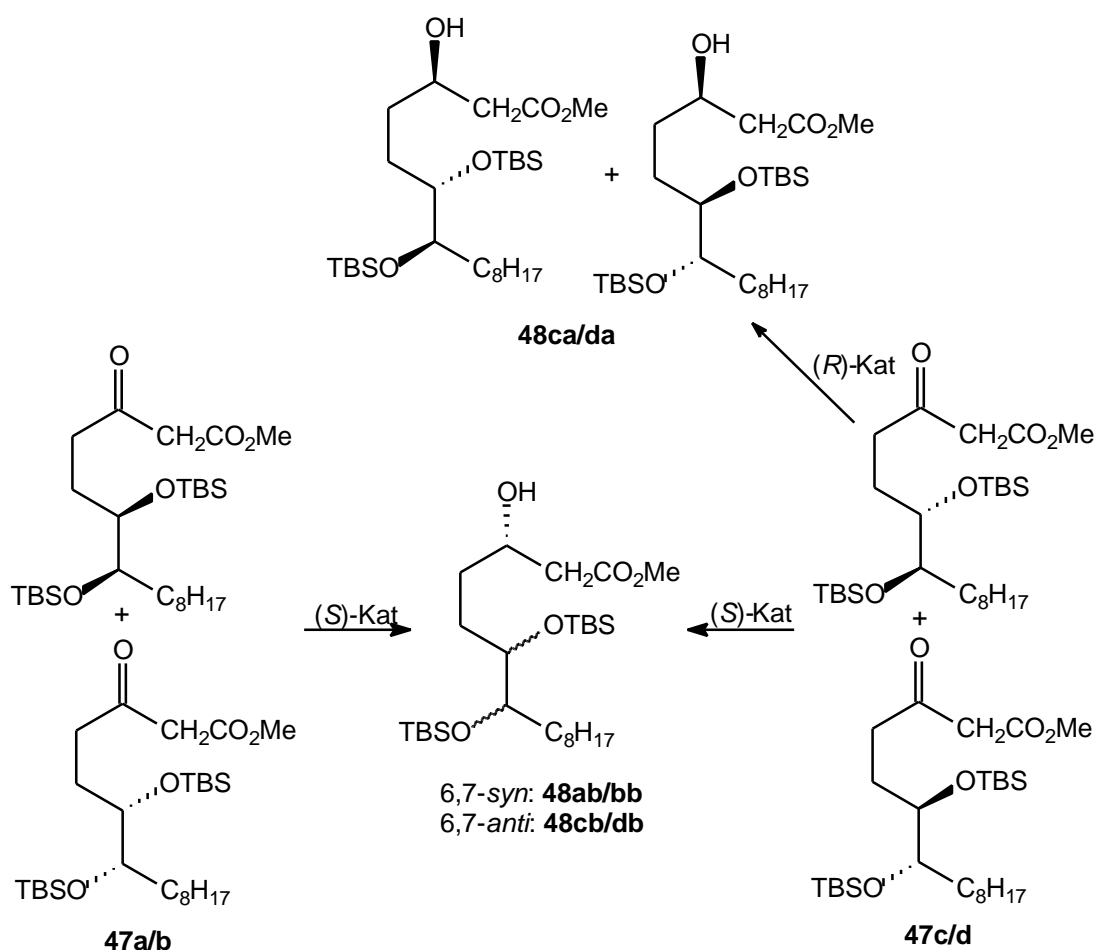
werden musste. Anstelle zuerst zu acylieren, dann zu reduzieren und zuletzt zu dihydroxylieren (Schema 12, Weg **A**), sollte die Doppelbindung vor der Reduktion bereits umgesetzt sein. Die beiden letzten Schritte einfach zu vertauschen, wurde wegen möglicher Cyclisierung der entstehenden Hydroxylgruppen mit der Keto- bzw. Esterfunktion vermieden. Statt dessen wurde ausgehend von Alken **41** die Dihydroxylierung an den Anfang der Sequenz gestellt, worauf die Acylierung und dann die Hydrierung folgen sollten (Schema 12, Weg **B**). Dieser Weg vermeidet die Hydrierung in Gegenwart einer Doppelbindung, macht aber zusätzliche Schutzgruppenmanipulationen nötig (s. 4.2.6).



Schema 12: Zwei Synthesewege für 3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecansäuremethylester (**45**).

Nach Schema 12 **B** wurden demnach 1/1 Enantiomergemische (s. 4.2.5) von (6,7-*syn*)-(**47a/b**) bzw. (6,7-*anti*)-6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxopentadecansäuremethylester (**47c/d**) mit (*S*)- bzw. (*R*)-Ru-BINAP-Katalysator wie oben beschrieben umgesetzt und die resultierenden Hydroxyester **48** erhalten (Schema 13). Es stellte sich heraus, dass die Konfigurationen der Diolgruppen keinen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der

asymmetrischen Hydrierungen hatten, so dass jeweils 1/1 Diastereomergemische von **48a/b** bzw. **48c/d** erhalten wurden.



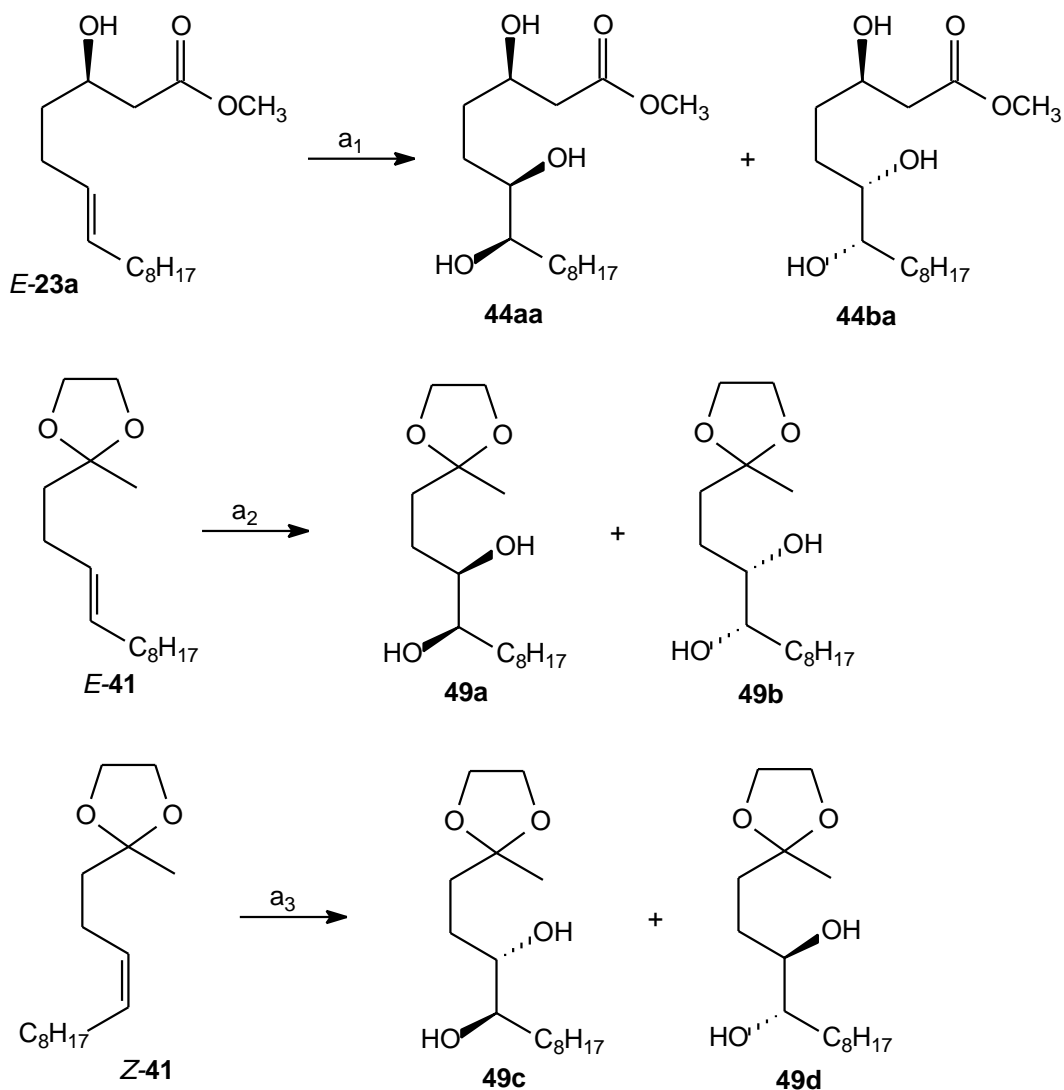
Schema 13: Synthese der 6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxypentadecansäuremethylester (**48**).

4.2.5 Einführung der 1,2-Diolgruppierung

Die *cis*-Dihydroxylierung von Olefinen mit Osmiumtetroxid stellt eine der wichtigsten und zuverlässigsten Methoden zur Synthese von 1,2-Diolen dar.^[38] Aus ökonomischen und toxikologischen Gründen ist die stöchiometrische Verwendung von OsO₄ problematisch. Statt dessen findet der katalytische Einsatz von OsO₄ breite Anwendung. Dabei wird ein Cooxidans benötigt, das den nach der Oxidation entstandenen Os(VI)oxokomplex wieder zum Osmiumtetroxid rückoxidiert. Neben Chloraten^[39] und Wasserstoffperoxid (Mills' Reagens),^[40] die zwar gute Umsätze liefern, aber auch die Gefahr der Überoxidation zum α -Ketol in sich bergen, haben sich tertiäre Amine wie *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO)^[41] und Kaliumhexacyanoferrat^[42] als äußerst geeignet erwiesen. Hier wurde nach^[41] NMO zur

Glykolisierung verwendet, das bei der Oxidation zum wasserlöslichen *N*-Methylmorpholin reduziert wird und so eine einfache Aufarbeitung ermöglicht.

Wie unter 4.1 beschrieben, bestimmt die Dihydroxylierung die relative Stellung der späteren Hydroxylgruppen an C-11 und C-12 im Zielmolekül 8,11,12-Trihydroxyeicosansäuremethylester (**20**). (*Z*)-Olefine reagieren zu vicinalen (*anti*)-Diolen, während (*E*)-konfigurierte Doppelbindungen zu den korrespondierenden (*syn*)-Diolen oxidiert werden.



Schema 14: Synthese von 1/1 Diastereomerengemischen von (3*R*,6*RS*,7*RS*)-3,6,7-Trihydroxypentadecansäuremethylester (**44aa/ba**) bzw. von racemischen Gemischen von (3'*RS*,4'*RS*)-2-(3,4-Dihydroxydodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**49a/b**) und den (3'*SR*,4'*RS*)-Isomeren **49c/d**. a) NMO, 0.6 mol% OsO₄, *t*-BuOH/THF/H₂O, 20 °C, a₁: 94%, a₂: 97%, a₃: 90%.

Der ungesättigte β -Hydroxyester *E*-23a konnte so in 94%iger Ausbeute in den Trihydroxyester **44** überführt werden (Schema 14a₁). Ohne asymmetrische Reaktionsführung werden die beiden diastereotopen Seiten der Doppelbindung unselektiv dihydroxyliert. Das

Stereozentrum an C-3 hat dabei keinen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion, so dass **44** als 1/1 Gemisch der beiden Diastereomere **44aa/ba** erhalten wird.

Zur leichteren Korrelation mit den auf Weg **B** hergestellten Derivaten (Schema 12) beschreibt bei **44aa/ba** und **48ab/bb** der erste Buchstabe die sterische Anordnung der Diolgruppe nach der Dihydroxylierung, während sich der zweite auf die Stereochemie an C-3 nach der asymmetrischen Hydrierung bezieht.

Entsprechend wurden die Dioxolane *E*- und *Z*-**41** umgesetzt (Schema 14a₂,a₃). Hier ergaben die diastereomeren Olefine die racemischen Gemische **49a/b** und **49c/d**.

In den folgenden Abschnitten 4.2.6.-4.2.8 beziehen sich die beschriebenen Reaktionen jeweils auf alle vorher synthetisierten Mischungen von Diastereomeren, weswegen in den Schemata und in den Nummerierungen keine expliziten Konfigurationen angegeben werden.

4.2.6 Einführung und Entfernung geeigneter Schutzgruppen

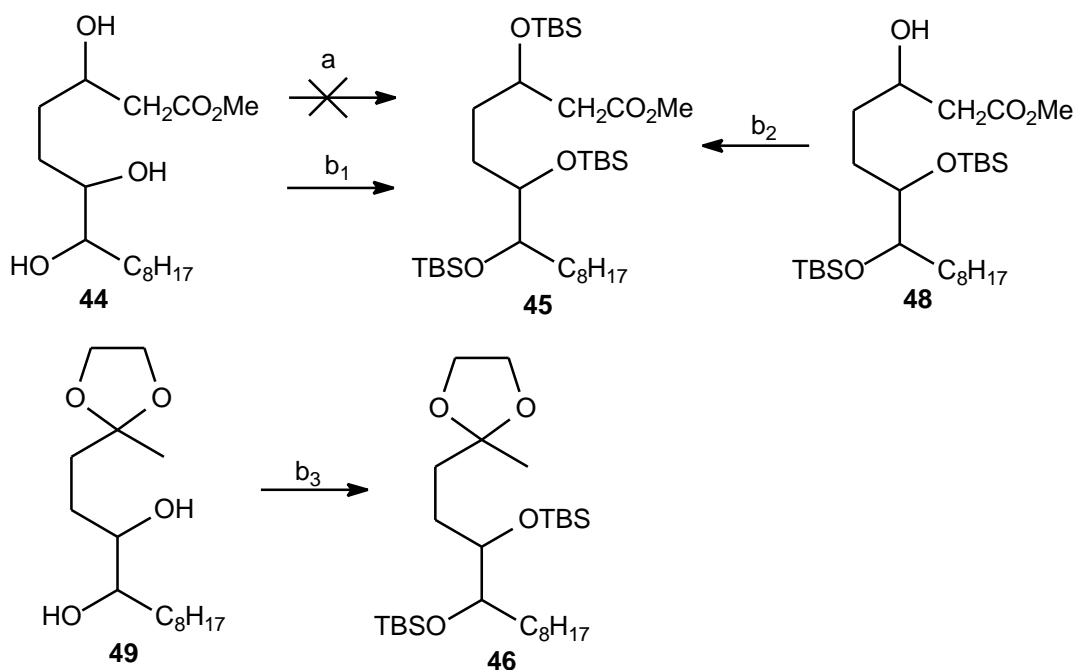
Wenn chemische Reaktionen selektiv an Verbindungen mit mehreren reaktiven Zentren durchgeführt werden sollen, ist es erforderlich, einige dieser Zentren zeitweise zu blockieren. Zu diesem Zweck wurden eine Vielzahl von Schutzgruppen synthetisiert. Eine geeignete Schutzgruppe ist billig und leicht verfügbar, lässt sich effizient und einfach aber spezifisch einführen und wieder abspalten und sollte gegenüber einer möglichst großen Reihe von Reaktionen und Aufarbeitungs- bzw. Identifizierungsvorgängen stabil sein.^[43]

4.2.6.1 Schutzgruppen für Hydroxylgruppen

Zum Überführen der Alkoholgruppe in ein Derivat ohne aktiven Sauerstoff stehen eine große Anzahl (über 150) verschiedener Schutzgruppen zur Verfügung, von denen sich aber nur ein vergleichbar kleiner Teil als Standardmethode durchgesetzt hat. Zu den am häufigsten verwendeten Schutzgruppen gehören die Alkyl- und Silylether.

Übliche Alkylether wie Tetrahydropyranyl-(THP)^[44] und Methoxymethyl-(MEM) bzw. Methoxyethoxymethyl-(MOM)-ether sind aufgrund ihrer Acetalnatur und der damit verbundenen schlechten Differenzierung zur 1,3-Dioxolangruppe für die in dieser Synthese vorkommenden Alkohole nicht gut geeignet. An dieser Stelle sollten daher Silylether^[45] zum gleichzeitigen Schützen aller im Molekül vorkommenden freien OH-Gruppen eingesetzt werden. Bei der Wahl der Silylschutzgruppe musste eine genügend hydrolyseunempfindliche, aber nicht zu voluminöse Gruppe gefunden werden. Die Einführung der Triisopropylsilyl-(TIPS)-gruppe in die Diastereomerenmischung von Triol **44** gelang unter

Standardbedingungen^[46] (TIPSCl, Imidazol) nicht (Schema 15a), da die TIPS-Gruppe für eine 1,2,5-Konstitution wahrscheinlich sterisch zu anspruchsvoll ist. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen hatten COREY et al.^[47] bereits 1972 mit der *t*-Butyldimethylsilylgruppe die bis heute gebräuchlichste Siliziumschutzgruppe vorgestellt, die unter anderem unter Wittig-Bedingungen und gegenüber Pd/C (s. 4.2.8) stabil ist. Umsatz von **44** mit 1-(*t*-Butyldimethylsilyl)imidazol in Dimethylformamid (DMF) mit einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) ergab nach 6 Tagen den Silylether **45** in 66%iger Ausbeute.

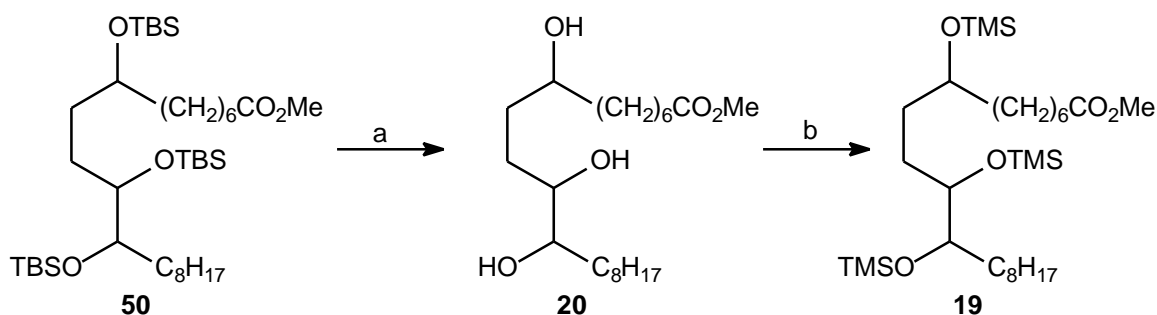


Schema 15: Synthese von 3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecansäuremethylester (**45**) und 2-(3,4-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)dodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**46**). a) TIPSCl, Imidazol, DMF, 20 °C, 6 d. b) TBS-OTf, NEt₃, DMAP, 20 °C, 2 h, b₁: 94%, b₂: 98%, b₃: 95%.

Um die Reaktionszeit zu verkürzen und die Ausbeute zu verbessern, war es nötig, die Reaktionsbedingungen zu verschärfen. Mit Trifluormethansulfonsäure-*t*-butyldimethylsilylester (TBS-OTf)^[48] wurde ein starkes und effizientes Silylierungsmittel gewählt, dass alle drei Hydroxylgruppen in **44** in 2 h mit 94%iger Ausbeute silylierte (Schema 15b₁). Mit den so optimierten Reaktionsbedingungen wurden auch die Racemate des Monoalkohols **48** und des Diols **49** in ähnlich hohen Ausbeuten umgesetzt (Schema 15b₂ und b₃).

Die TBS-Ether sind zwar prinzipiell zur gaschromatographischen Untersuchung geeignet, erzeugen bei drei Hydroxylgruppen jedoch eine relativ hohe Molmasse und sollten für derartige Untersuchungen zweckmäßig durch leichtere Derivate ersetzt werden.

TBS-Etherschutzgruppen werden üblicherweise mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)^[47] oder in wässriger HF^[49] entfernt. Mit TBAF wurden die Isomerenpaare des silylgeschützten Zielmoleküls **50** gespalten. Eine analytische Probe wurde von jedem Diastereomerenpaar mit (MSTFA)^[50] in die entsprechenden leichtflüchtigen Trimethylsilyl-(TMS)-ether **19** überführt (Schema 16).

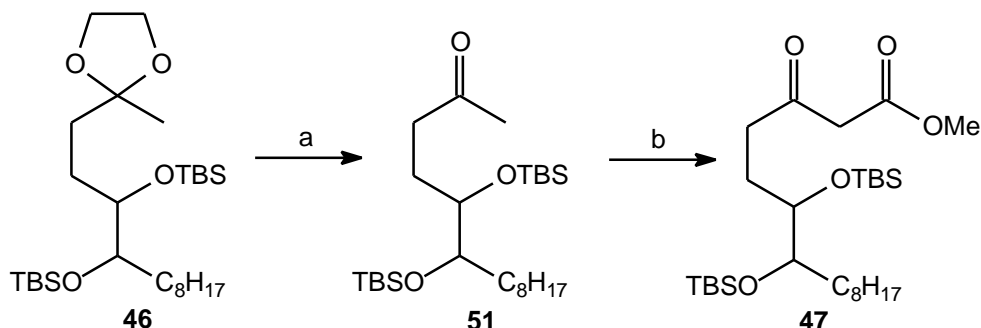


Schema 16: Synthese von 8,11,12-Trimethylsilyloxyeicosansäuremethylester (**19**). a) TBAF, THF, 45 °C, 67%. b) MSTFA, 60 °C.

4.2.6.2 Schutzgruppen für Ketogruppen

Das Schützen der Ketogruppe als 1,3-Dioxolan bzw. die saure Standardmethode zur Acetalspaltung wurden bereits in 4.2.1 und 4.2.2 beschrieben. Die Umstellung des Syntheseweges machte es aber erforderlich, das Dioxolan in Gegenwart von TBS-Schutzgruppen zu hydrolysieren (vgl. Schema 12). Da *t*-Butyltrimethylsilylgruppen schon im essigsauren Medium entfernt werden können,^[51] musste eine neutrale Methode zur Acetalspaltung gefunden werden. Für solche Reaktionen wurden z.B. Phosphortriiodid,^[52] Iodtrimethylsilan,^[53] Chlortrimethylsilan/Samariumtrichlorid^[54] oder auch Titan(IV)chlorid^[55] beschrieben, die aber entweder aufgrund ihrer Kosten, Toxizität bzw. schlechten Selektivität und Ausbeute kein ideales Reagens darstellen. 1997 stellten MARCANTONI et al.^[56] eine Methode vor, nach der 1,3-Dioxolane mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und katalytischen Mengen NaI unter milden Bedingungen gespalten werden können. Der Mechanismus der Reaktion ist noch nicht geklärt, verläuft aber evtl. über eine hydrolytische Spaltung des durch Cer polarisierten Dioxolans. Nach dieser Methode wurden die Racemate des Dioxolans **46** in 30 min in siedendem Acetonitril und 74%iger Ausbeute umgesetzt (Schema 17). Bei einer Reaktionsdauer von 60 min fiel die Ausbeute an Methylketon **51** aufgrund der Abspaltung der TBS-Gruppen bereits auf 30%.

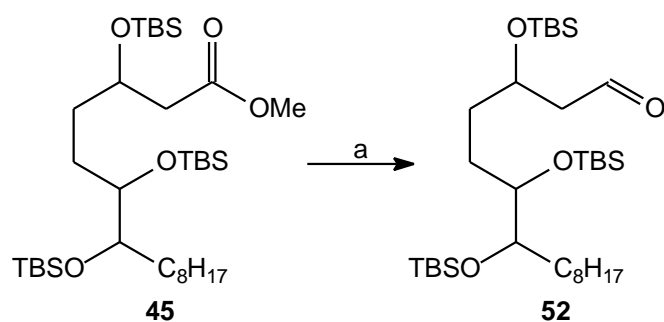
Anschließend wurde der β -Ketoester **47**, wie unter 4.2.3 beschrieben, dargestellt. Die Bildung eines *E*-**42** entsprechenden Regioisomers wurde hier nicht beobachtet, da möglicherweise die voluminösen *t*-Butyldimethylsilyloxygruppen die interne C-3 Position abschirmen.



Schema 17: Darstellung von 6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxopentadecansäuremethylester (**47**). a) CeCl₃·4H₂O, NaI, Acetonitril, 82 °C, 74%. b) NaH, DMC, THF, 70 °C, 82%.

4.2.7 Synthese des silylierten C-15 Trihydroxyaldehyds **21**

Für Reduktionen von Carbonylverbindungen werden oft Reagenzien benutzt, die ein Hydrid von Bor- oder Aluminiumverbindungen übertragen. Um einen Ester in einen Alkohol zu überführen, kann eine Darstellung über zwei Stufen gewählt werden, bei der der Ester zunächst mit z.B. LAH zum Alkohol reduziert wird, um dann z.B. mit Pyridiniumchlorochromat (PCC)^[57] zum Aldehyd oxidiert zu werden. Soll der Ester direkt zum Aldehyd reduziert werden, muss ein Reduktionsmittel verwendet werden, das die Weiterreduktion zum Alkohol vermeidet. Bei entsprechender Reaktionsführung (stöchiometrische Mengen Reduktionsmittel, tiefe Temperaturen) ist Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) ein geeignetes Reagens.^[58] Mit DIBAH gelang die Synthese der Diastereomeregemische des Aldehyds **52** bei -85 °C mit bis zu 91%iger Ausbeute (Schema 18).



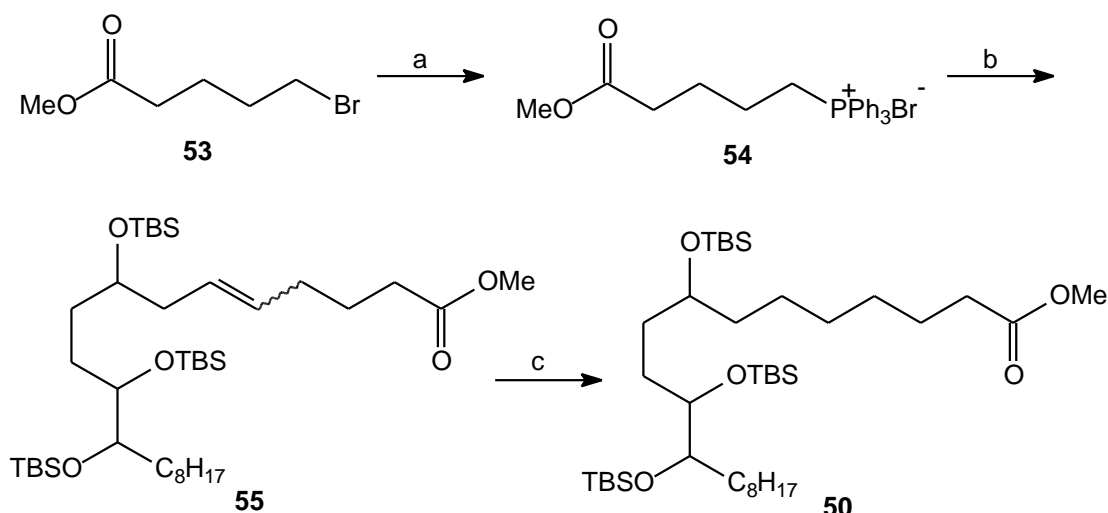
Schema 18: Synthese von 3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecanal (**52**). a) DIBAH, DCM, -85 °C, 91%.

Dabei wurde die Aufarbeitung von BAECKSTROEM^[59] verwendet, bei der die kalte Reaktionslösung in eine gut gerührte Mischung aus Eiswasser und Natrium/Kaliumtartrat gegeben wird. Diese Bedingungen sollen eine schnelle Hydrolyse der intermediären Diisobutylaluminiummalkoxide gewährleisten, um eine Weiterreduktion zu verhindern.

4.2.8 Synthese des silylierten C-20 Trihydroxyesters 20

Zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen stellt die Wittig-Reaktion^[60] zusammen mit ihren Modifikationen^[61] eine der wichtigsten Methoden dar.

Für die im Folgenden beschriebene Darstellung des C-20 Trihydroxyesters wurde die klassische Wittig-Variante gewählt. Dazu wurde zuerst aus 5-Bromvaleriansäuremethylester (**53**) und Triphenylphosphin das benötigte Phosphoniumbromid **54** hergestellt (Schema 19a). Die Kupplung des aus **54** hergestellten Ylids mit Aldehyd **52** erwies sich als ziemlich kompliziert. Die Verwendung von Phosphoniumsalz **54** ist zwar literaturbekannt, jedoch konnte unter den Bedingungen von PORTER et al.^[62] (KO*t*-Bu, THF, 0 °C) keine Kupplungsreaktion beobachtet werden. Daraufhin wurde die Reaktion mit **54** und der Modellsubstanz Dodecanal mit verschiedenen Basen (KO*t*-Bu, NHMDS, LHMDS) in unterschiedlichen Lösemitteln (THF, DMF) bei verschiedenen Temperaturen (0 bis -78 °C) durchgeführt. Lediglich bei Verwendung von NHMDS als Base konnte bei tiefen Temperaturen^[63] eine Kupplungsreaktion beobachtet werden. Die Ergebnisse wurden auf den Umsatz mit den Diastereomerengemischen des Aldehyds **52** übertragen (Schema 19b).

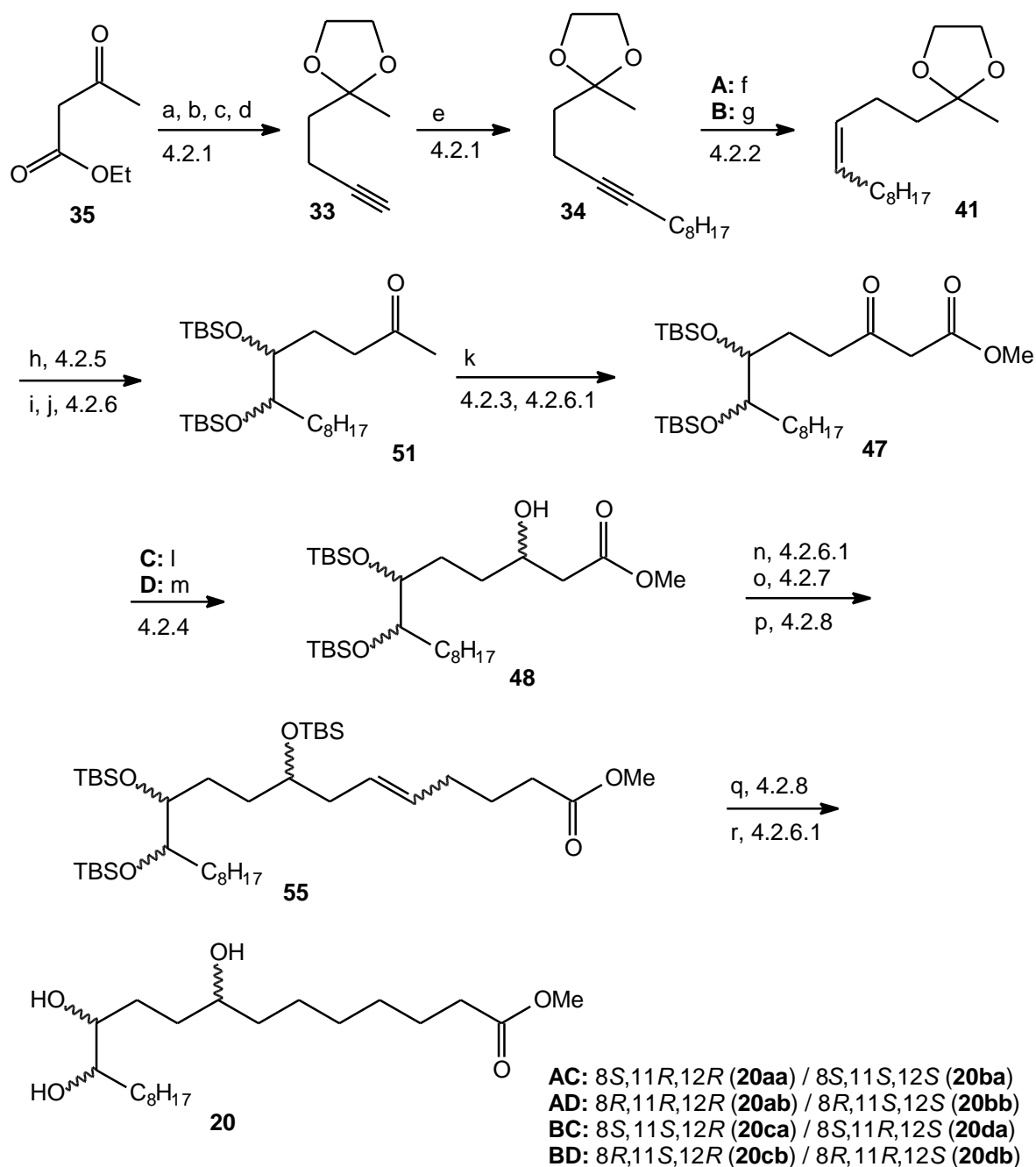


Schema 19: Synthese von 8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)eicosansäuremethylester (**50**). a) PPh_3 , 160 °C, 64%. b) NHMDS, THF, -70 °C, **52**, -78 °C, 68%. c) Pd/C, H_2 , EtOH, 20 °C, 92%.

Die Reaktion musste präzise in einem Temperaturbereich von -75 bis -65 °C durchgeführt werden, da bei höheren Temperaturen das Ylid sichtbar zerfiel, zu sehen am Verblässen der orangegelben Farbe, während tiefere Temperaturen den Reaktionsumsatz deutlich verlangsamten. Obwohl bei Wittig-Reaktionen mit unstabilisierten Yliden von einer (*Z*)-Konfiguration des Produktalkens auszugehen ist,^[64] wurde die Stereochemie des entstandenen Olefins **55** nicht weiter untersucht, da die Doppelbindung im nächsten Reaktionsschritt hydriert wurde (Schema 19c). Hydrierungen werden im Allgemeinen unter Katalyse eines Übergangsmetall in verschiedener Form durchgeführt. Hier wurde die Reaktion mit Palladium auf Aktivkohle bei Normaldruck katalysiert und ergab die geschützten Trihydroxyeicosansäureester **50** in hoher Ausbeute (92%).

4.2.9 Syntheseübersicht

In Schema 20 ist noch einmal der effektivste Syntheseweg zur Darstellung der vier Diastereomerenpaare zusammengefasst. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich jeweils auf die höchste einzeln erzielte Ausbeute. Damit lässt sich der 8,11,12-Trihydroxyeicosansäureester **20** ausgehend von Ethylacetonat **35** über 16 Stufen in 2.7-3.7%iger Gesamtausbeute erhalten. Die Stereochemie der Diastereomerenpaare der Fettsäure **20** wird durch die zwei selektiven Schlüsselschritte (**A/B** bzw. **C/D**) bestimmt und ist in Schema 20 angegeben.



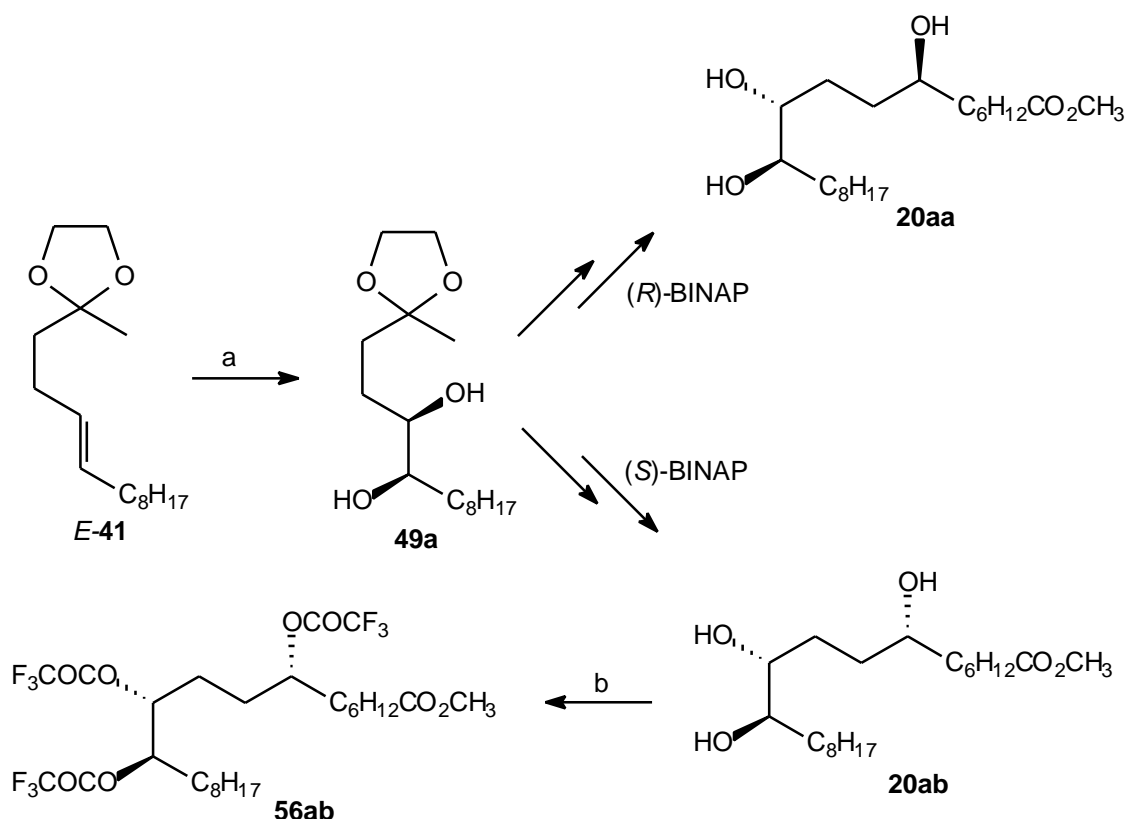
Schema 20: Syntheseweg zu vier Diastereomerenpaaren des 8,11,12-Trihydroxy-eicosansäuremethylesters (**20**). a) HOCH₂CH₂OH, 95%. b) LAH, 92%. c) *p*-TsCl, 99%. d) LiC≡CH-EDA, 74%. e) *n*-BuLi, Iodoctan, 85%. f) Na, NH₃. g) H₂, *Lindlar*, 92%. h) NMO, OsO₄, 90%. i) TBS-OTf, 90%. j) CeCl₃, NaI, 74%. k) NaH, MeO(CO)OMe, 82%. l) H₂, (*R*)-BINAP-RuCl, 60%. m) H₂, (*S*)-BINAP-RuCl, 43%. n) TBS-OTf, 96%. o) DIBAH, 88%. p) **22**, 68%. q) H₂, Pd/C, 92%. r) TBAF, 67%.

4.3 Enantioselektive Synthese von vier einzelnen Stereoisomeren

Um die acht Konfigurationsisomere der 8,11,12-Trihydroxyeicosansäure (**20**) in den vier Diastereomerenpaaren eindeutig zuordnen zu können, musste aus jedem Diastereomerenpaar ein Isomer mit bekannter Konfiguration einzeln nachsynthetisiert werden. Das bedeutete, dass die racemisch angelegte Dihydroxylierung (s. 4.2.5) asymmetrisch durchgeführt werden musste.

4.3.1 Synthese der (11,12-*syn*)-Isomere

Einen effizienten Zugang zu enantiomerenangereicherten 1,2-Diolen aus Olefinen bietet die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach SHARPLESS.^[65] Auch hier verläuft die Reaktionsführung unter Osmiumkatalyse, wobei die gute Komplexbildung von Osmiumtetroxid mit chiralen Aminen ausgenutzt wird, um die asymmetrische Information aus den Liganden in das Zielmolekül einzubringen. Für die katalytische AD wurden über 250 verschiedene chirale Liganden entwickelt,^[66] von denen sich die meisten von Dihydrochinidin bzw. von dessen 'Pseudoenantiomer' Dihydrochinin ableiten. Für die Oxidation von Olefin **41** wurde käuflicher AD-mix β verwendet, der neben Kaliumosmat(VI)dihydrat und Kaliumcarbonat das chirale Amin 1,4-Bis-(9-*O*-dihydroquinidin)phthalazin sowie das Cooxidans Kaliumhexacyanoferrat enthält. Diese Reagensmischung wird standardmäßig für Umsätze mit (*trans*)-disubstituierten Doppelbindungen eingesetzt und ergibt bei 0 °C exzellente Enantiomerenüberschüsse.^[66] In diesem Fall wurde der stereochemische Verlauf der Reaktion gut untersucht, und die Konfiguration des Produktes kann durch eine mnemotechnische Hilfe abgeleitet werden.^[67] Für die AD von *E*-**41** bedeutete das, dass die Bildung des (3*R*,4*R*)-Diols **43a** mit gutem Enantiomerenüberschuss zu erwarten war (Schema 21a).



Schema 21: Umsatz von (*E*)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**E-41**). a) AD-mix β , *t*-BuOH, H₂O, 0 °C, 93%. b) TFAA, DCM, 20 °C.

Nach den weiteren in 4.2 und Schema 20 beschriebenen Umsetzungen konnten demnach die (11,12-*syn*)-Dirole **20aa** (Hydrierung mit (*R*)-BINAP-Kat.) und **20ab** (Hydrierung mit (*S*)-BINAP-Kat.) in guter Stereoselektivität erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss wurde anhand eines Trifluoracetatderivates von **20ab** (Schema 21b, vergl. 5.3) in Kombination mit der Ru-BINAP Hydrierung zu 94% bestimmt (Abb. 7). Dargestellt ist die für **56** charakteristische Ionenspur $m/z = 320$ (Abspaltung von drei Trifluoressigsäuremolekülen). Demnach verlaufen AD und Hydrierung jeweils mit einem mittleren *ee* von 97%. Auf dem dargestellten Weg wurden so die beiden (11,12-*syn*)-Diolmethylester 8*S*,11*R*,12*R*-**20aa** bzw. 8*R*,11*R*,12*R*-**20ab** effektiv erhalten.

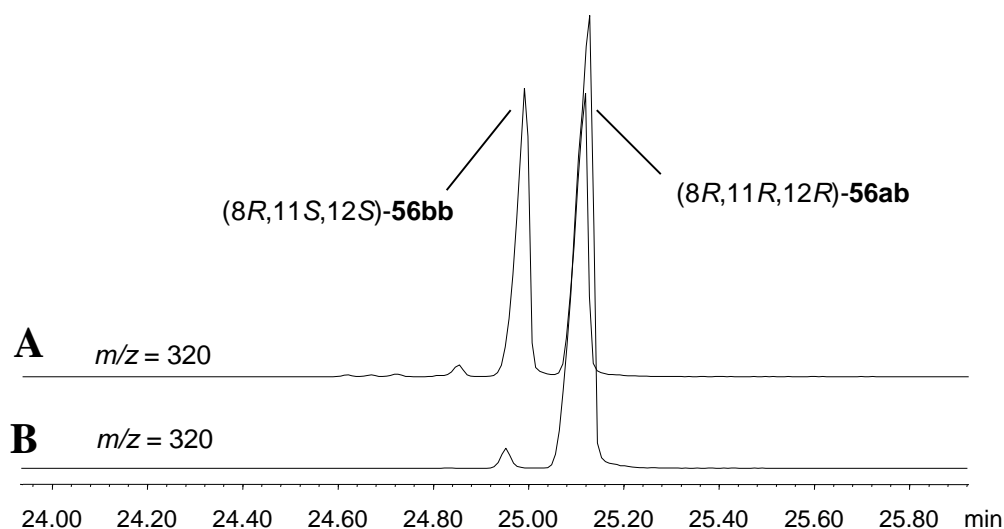
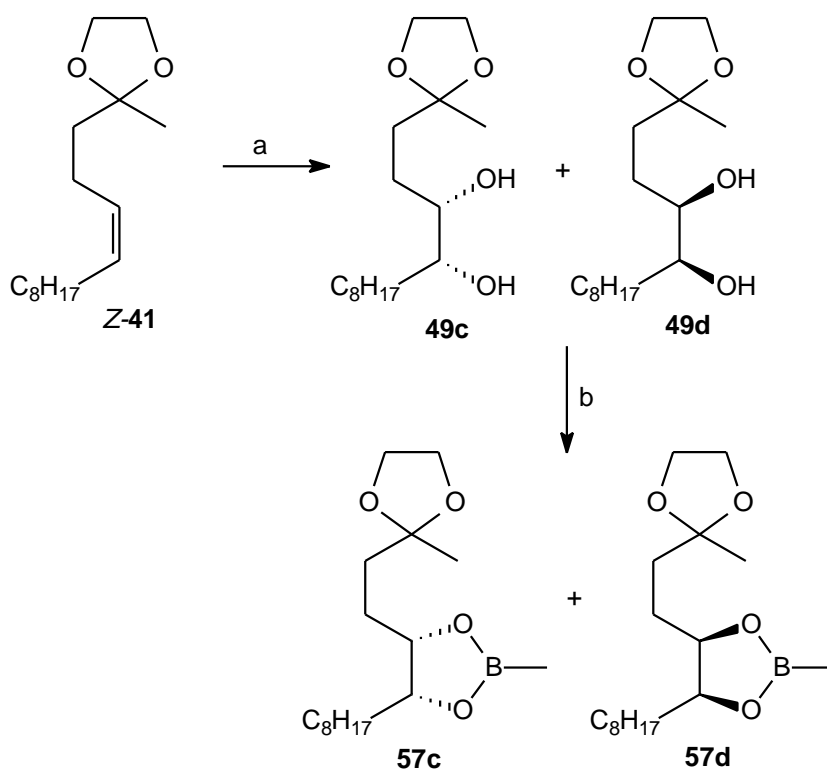


Abb. 7: Gaschromatographische Bestimmung des mittleren Enantiomerenüberschusses der AD von *E*-**41** über Derivat **56**. (A) Ionenspur $m/z = 320$ nach unselektiver Dihydroxylierung. (B) Ionenspur $m/z = 320$ nach asymmetrischer Dihydroxylierung. BPX-5, 50 °C, 5 min, 10 °C/min \rightarrow 300 °C.

4.3.2 Synthese der (11,12-*anti*)-Isomere

Im Prinzip sollten sich zwei (11,12-*anti*)-Diole von **20** auf zu 4.3.1 analogem Weg darstellen lassen. Jedoch wird die AD von (*cis*)-konfigurierten disubstituierten Doppelbindungen unter Osmiumkatalyse mit chiralen Dihydrochinidinliganden als äußerst unselektiv und somit problematisch beschrieben.^[66,68] Obwohl einige neue Amine, wie z.B. das schwer zugängliche (9-*O*-Indolynylcarbamoyl)dihydrochinidin (DHQD-IND) mit seinem 'Pseudoenantiomer' DHQ-IND als Liganden mit verbesserter Selektivität für die AD von (*Z*)-Olefinen beschrieben wurden,^[68] wurde in der Vergangenheit für entsprechende Syntheseprobleme auch mehrfach der käufliche AD-mix verwendet, wobei schlechtere Selektivitäten in Kauf genommen wurden.^[69] Da für die Zuordnung der (11,12-*anti*)-Diole die Selektivität nicht entscheidend ist, und die Trennung der Diastereomere von **20** ein wichtiger Inhalt der vorliegenden Arbeit ist, wurde die AD von *Z*-**41** ebenfalls mit AD-mix durchgeführt (Schema 22a). Zur Bestimmung der Enantioselektivität wurde eine analytische Probe der enantiomeren Diole nach Umsetzung mit AD-mix β in cyclische Boronate **51** überführt (Schema 22b, vgl. 5.2). Die Trennung der Boronate erfolgte auf einer chiralen Hydrodex-Phase (135 °C isotherm) und ergab einen *ee* von 46% (Abb. 8).



Schema 22: Umsatz von (Z)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**Z-41**). a) AD-mix β , Methansulfonamid, *t*-BuOH, H₂O, 0 °C, 76%. b) MeB(OH)₂, Aceton, 20 °C.

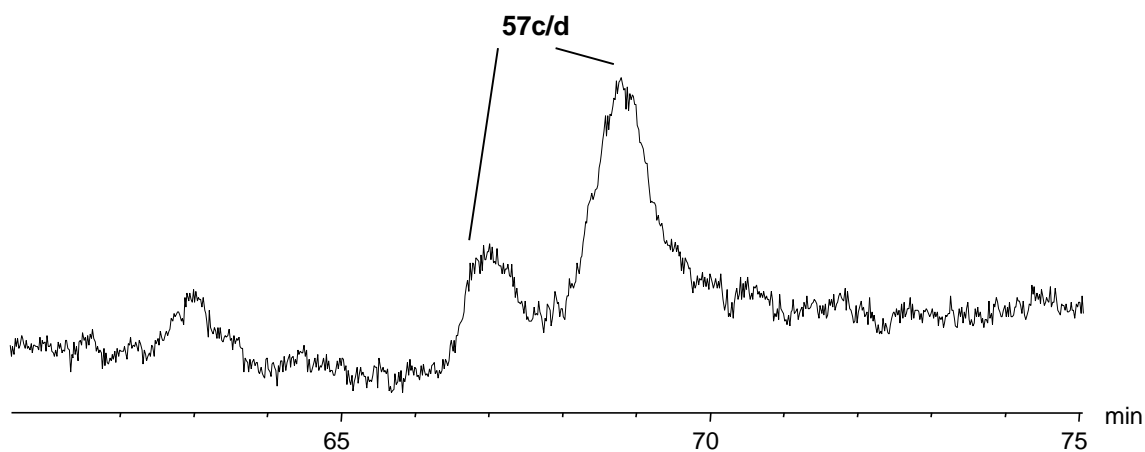


Abb. 8: Gaschromatographische Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der AD von **Z-41** über Derivat **57**. Hydrodex, 135 °C.

Das Sharpless-Modell (s. 4.3.1) lässt sich nicht ohne weiteres auf (*cis*)-konfigurierte Doppelbindungen übertragen, da in diesem Fall widersprüchliche Voraussagen über die zu erwartende Stereochemie vorliegen.^[68,69] Die Konfiguration des Hauptisomers musste daher auf einem anderen Weg bestimmt werden, der im folgenden Abschnitt beschrieben wird.

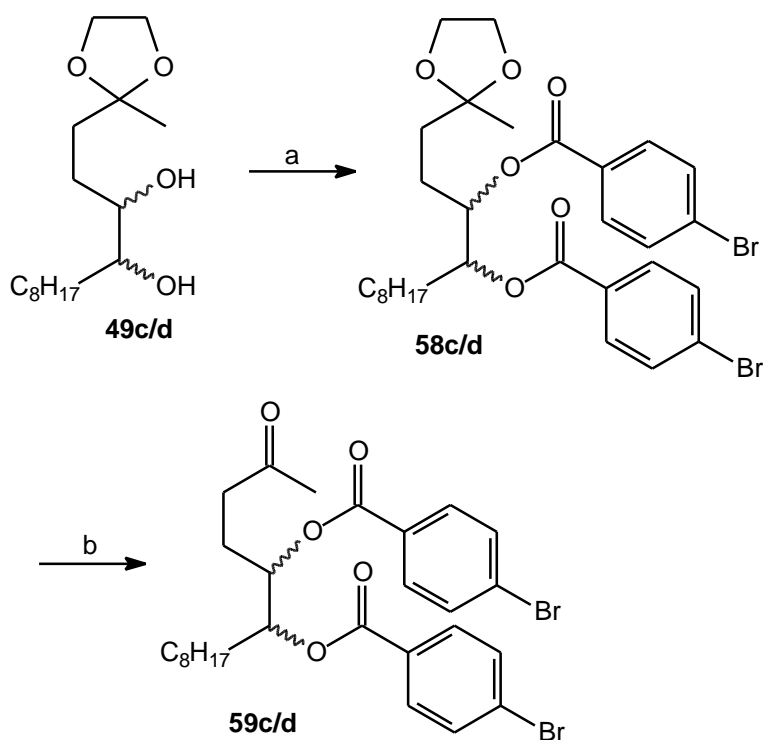
4.3.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration über chemische Korrelation

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Molekülen stehen dem Chemiker verschiedene Methoden zur Verfügung. Früher war eine der am häufigsten verwendeten Methoden die Messung des optischen Drehwertes und die Aufnahme von ORD- und CD-Spektren, die dann mit Referenzspektren verglichen werden können. Jedoch existieren bei einer unbekannten Substanz wie **49** keine Referenzen, so dass ein alternativer Weg gesucht werden musste.

Um die absolute Konfiguration von Hydroxylgruppen zu bestimmen, wird oft die NMR-Methode nach MOSHER^[70] angewendet. Bei dieser wird der Alkohol beispielsweise mit einer chiralen 2-Methoxy-2-phenyl-2-trifluormethyllessigsäure (MTPA) verestert. In Lösung wird die Konformation als am stabilsten angesehen, bei der das Carbinylproton mit dem Carbonylkohlenstoff und der Trifluormethylgruppe in einer Ebene liegt. Abhängig von der Konfiguration der MTPA befinden sich dann die Protonen eines Substituenten der sekundären Hydroxylgruppe im diamagnetischen Effekt der Phenylgruppe. Demnach erfahren sie relativ zum MTPA-Derivat der entgegengesetzten Konfiguration eine Hochfeldverschiebung bei einer NMR-Untersuchung. Aus den Differenzen der Verschiebungen beider MTPA-Derivate lässt sich dann die absolute Konfiguration bestimmen. Obwohl die Methode auch vielfach zur Bestimmung der Konfiguration von 1,2-Diolen verwendet wurde, ist bis heute nicht eindeutig geklärt, wie sich der Ringstrom zweier benachbarter Phenylgruppen auf die Protonen eines Substituenten auswirken kann und ob die angenommene Konformation bei 1,2-Diolen wirklich die stabilste ist, wonach es zu Fehldeutungen kommen kann.^[71]

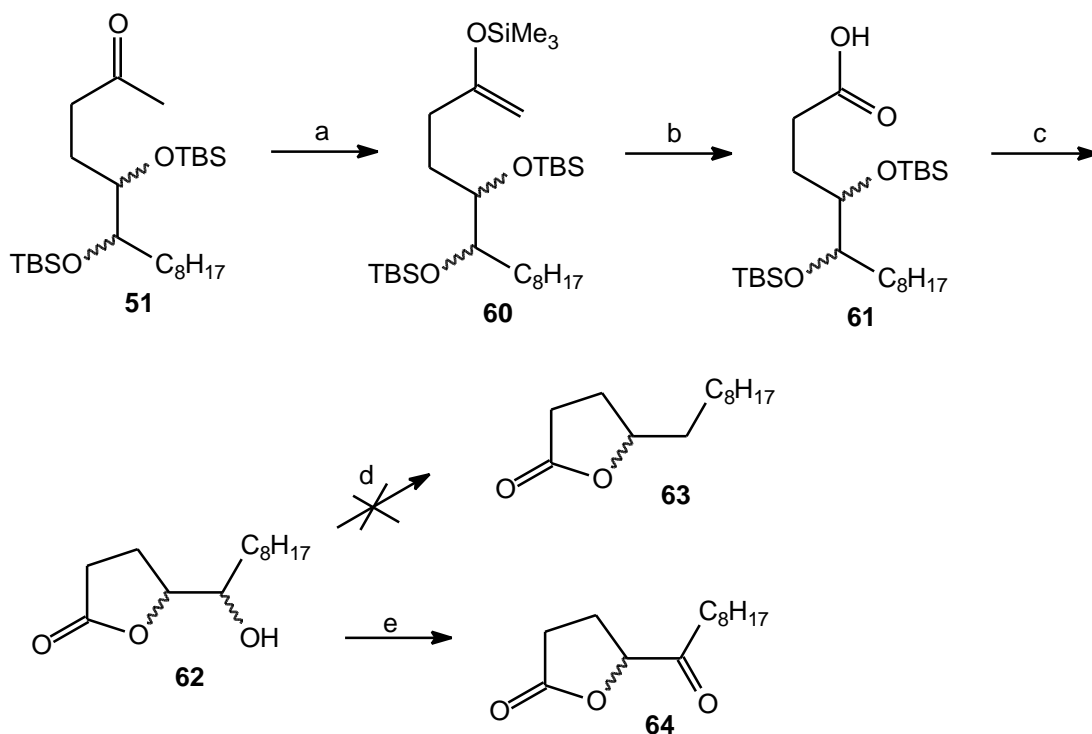
Eine weitere Möglichkeit zur Konfigurationserkennung bietet die Röntgenstrukturanalyse. Enthält die zu untersuchende Verbindung ein Schweratom, lässt sich sogar die absolute Konfiguration zuordnen. Zu diesem Zweck wurde das 2.7/1 Gemisch des Diols **49c/d** in ein Dibrombenzoat **58cd** überführt und anschließend die Schutzgruppe entfernt (Schema 23). Alle Versuche **58** bzw. **59** zu einem Einkristall zu kristallisieren schlugen fehl, so dass die absolute Konfiguration des Hauptisomers von **49** über chemische Korrelation geklärt werden musste.

Dabei wird aus einem käuflichen chiralen Edukt bekannter Konfiguration ein Derivat hergestellt, das ebenfalls aus dem Isomerengemisch von **49c/d** synthetisiert werden kann. Nach Trennung der Enantiomere auf einer chiralen GC-Phase kann die absolute Konfiguration eindeutig zugeordnet werden.



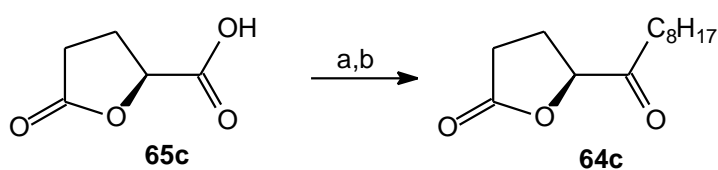
Schema 23: Darstellung von 5,6-Di-(*p*-brombenzoyloxy)-2-tetradecanon (**59c/d**). a) *p*-Brombenzoylchlorid, DMAP, Pyridin, 20 °C. b) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaI, Acetonitril, 82 °C, 25%.

Dazu wurde ausgehend vom 2.7/1 Enantiomerengemisch von Methylketon **51c/d** dieses unter kinetischer Reaktionskontrolle (KHMDs, -78 °C) deprotoniert^[72] und das Kaliumenolat mit TMSCl als Silylenolether **60** abgefangen (Schema 24a).^[73] Wie schon bei der Umsetzung mit DMC beobachtet wurde (s. Schema 17b), entstand auch hier ausschließlich das terminale Enolat. Anschließend wurde der Silylenolether **60** nach einer Vorschrift von HERNANDEZ et al.^[74] ozonolytisch gespalten. Nach reduktiver Aufarbeitung mit Dimethylsulfid wurde die freie Säure **61** erhalten (Schema 24b). Die oxidative Spaltung der Doppelbindung mit dem alternativen Reagens $\text{MoO}_2(\text{acac})_2/t\text{-BuOOH}$ ^[75] ergab lediglich eine 18%ige Ausbeute und einige nicht näher identifizierte Nebenprodukte. An dieser Stelle wurden die TBS-Schutzgruppen im salzsauren Medium entfernt und das Produkt unter Katalyse mit *p*-TsOH zum Hydroxylacton **62** cyclisiert (Schema 24c). Um das chromatographische Trennproblem zu vereinfachen, sollte die freie Hydroxylgruppe und somit eines der beiden Stereozentren entfernt werden, denn die Bestimmung der Konfiguration eines Stereozentrums legt die Konfiguration des anderen eindeutig fest. Da die reduktive Entfernung der OH-Gruppe mit TMSCl/NaI/Zn/AcOH^[76] zum einfachen alkylierten Lacton **63** nicht gelang (Schema 24d), wurde das Stereozentrum durch Oxidation mit PCC^[77] zum Ketolacton **64** entfernt (Schema 24e).



Schema 24: Synthese von (*S*)-3,4-Dihydro-5-nonanoyl-5*H*-furan-2-on (**64**) aus 5,6-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-tetradecanon (**51**). a) KHMDS, TMSCl, THF, -78 °C, 72%. b) O₃, SMe₂, DCM, MeOH, -50 °C, 54%. c) HCl, *p*-TsOH, MeOH, 0° bis 20 °C, 66%. d) TMSCl, NaI, Zn, AcOH, Acetonitril, 80 °C. e) PCC, DCM, 20 °C, 78%.

Die Darstellung des einzelnen Enantiomers (*S*)-3,4-Dihydro-5-nonanoyl-5*H*-furan-2-on (**64c**) erfolgte ausgehend von käuflicher (*S*)-5-Oxo-2-tetrahydrofurancarbonsäure (**65c**) (Schema 25).



Schema 25: Synthese von 3,4-Dihydro-5-nonanoyl-5*H*-furan-2-on (**64c**) aus käuflicher (*S*)-5-Oxo-2-tetrahydrofurancarbonsäure (**65c**). a) C₂O₂Cl₂, DMAP, DCM, 0° bis 20 °C. b) BrMgC₈H₁₇, THF, -78° bis 20 °C, 50% über 2 Stufen, 46% *ee*.

Diese wurde nach Überführung mit Oxalylchlorid in ein Säurechlorid mit Octylmagnesiumbromid in einer Grignard-Reaktion gekuppelt. Das erhaltene (*S*)-Furanon **64c** zeigte mit einem *ee* von 46% einen recht schlechten Enantiomerenüberschuss (Abb. 9A). Da es wahrscheinlich über die lange Reaktionszeit unter den basischen Grignard-Bedingungen zur Teilepimerisierung gekommen war, wurde die Reaktionszeit der Grignard-

Reaktion für die Darstellung des (*R*)-Enantiomers von **60** auf 8 h verkürzt. Somit konnte der *ee* von **64d** auf 82% gesteigert werden (Abb. 9B).

Zwar konnte das ursprünglich an **57** bestimmte Enantiomerenverhältnis von 2.7/1 (s. 4.3.2) mit einem Verhältnis von 2/1 nach der Überführung in **64c/d** nicht ganz reproduziert werden (Abb. 9C), aber der gaschromatographische Vergleich der beiden unabhängig synthetisierten Enantiomere **64c** bzw. **64d** mit dem Enantiomerengemisch **64c/d** auf einer chiralen Hydrodex-Phase bewies eindeutig die *S*-Konfiguration des Hauptisomers.

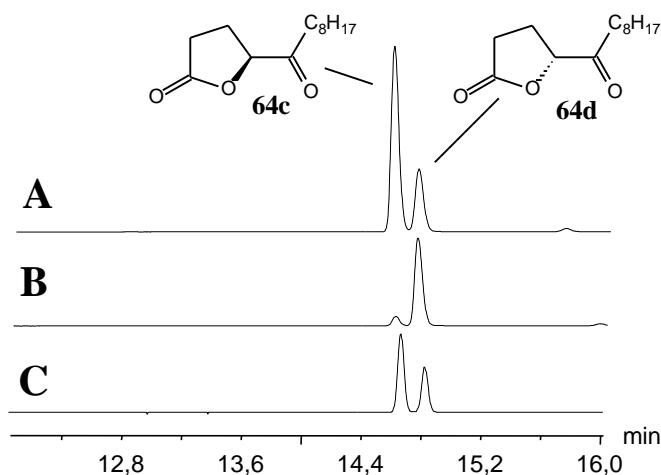


Abb. 9: Gaschromatographische Trennung der Enantiomere **64c** und **64d** und Vergleich mit dem Enantiomerengemisch **64c/d** aus 4.3.2. (A) *S*-**64c**. (B) *R*-**64d**. (C) 2/1 Enantiomerengemisch **64c/d** aus **51c/d** synthetisiert. Hydrodex, 160 °C, 10 min, 10 °C/min → 200 °C.

Somit wurde die Konfiguration des Hauptisomers **49** aus der AD des (*Z*)-Olefins **Z-41** zu 3*S*,4*R* bestimmt, was der Struktur **49c** entspricht (Schema 22). Diese Ergebnisse bestätigen die von HONDA und IMASHIRO et al.^[71] angegebenen Konfigurationen nach einer AD eines (*Z*)-Olefins, während ein von SHARPLESS et al.^[70] angegebenes Modell die Bildung des anderen Enantiomers vorhersagt.

5 DERIVATISIERUNG UND TRENnung DER STEREOISOMERE DER 8,11,12-TRIHYDROXYEICOSANSÄURE

Nachdem die acht Konfigurationsisomere des gesättigten Trioxilins A als vier Diastereomerenpaare synthetisiert worden waren und ihre Zuordnung durch die Synthese von vier einzelnen Enantiomeren möglich war, sollte nach entsprechender Umsetzung zu einem unpolaren Derivat eine gaschromatographische Trennung der Isomere und gegebenenfalls eine Korrelation zum natürlichen Produkt erfolgen. Dabei war neben guter Detektierbarkeit auch auf die Flüchtigkeit der Derivate zu achten, besonders bei Trennungen auf chiralen Phasen, da diese meist nur bis ca. 200 °C zu betreiben sind.

5.1 TMS-Derivate

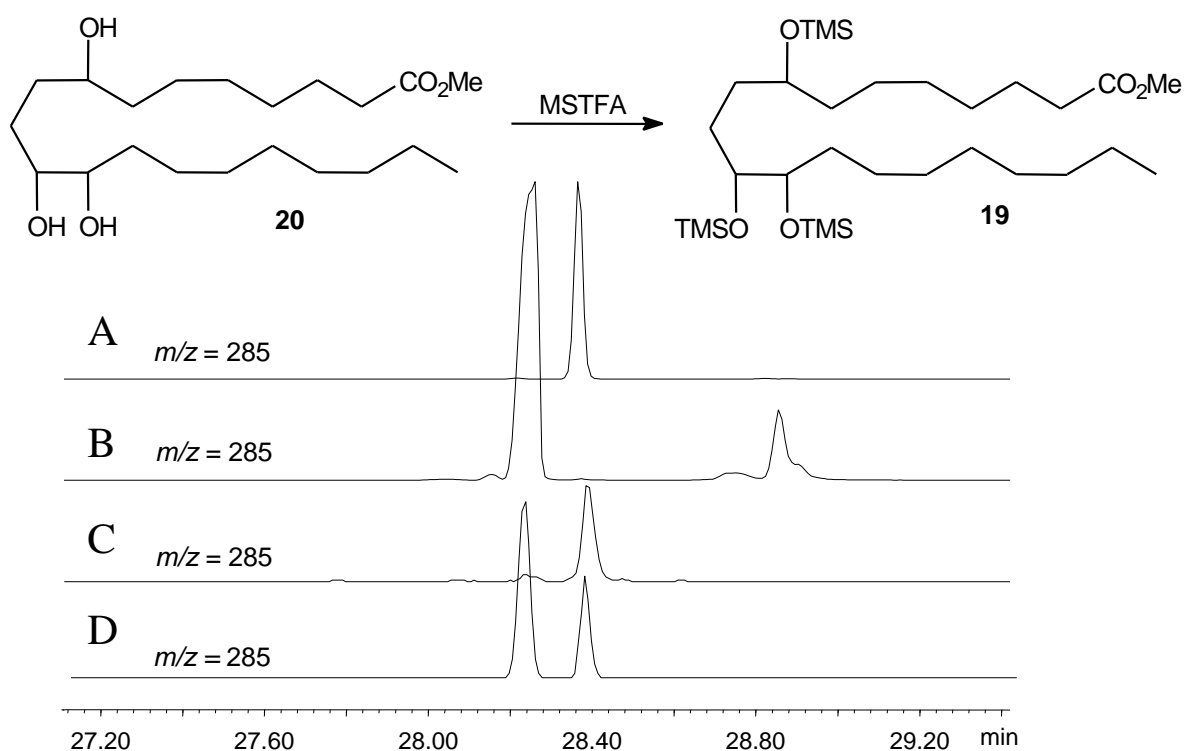


Abb. 10: Untersuchung der TMS-Derivate **19** und Korrelation mit dem Naturstoff. Dargestellt ist die Ionenspur $m/z = 285$. (A) 1/1 Diastereomengemisch der (11,12-*syn*)-Isomere **19ab/bb**. (B) (11,12-*anti*)-Isomere **19cb/db**. (C) Naturstoff. (D) Coinjektion von (A) bis (C). BPX-5, 50 °C, 5 min, 10 °C/min → 300 °C.

Zuerst wurde die Trennung der Isomere mit den in Kapitel 3 beschriebenen Trimethylsilyloxyethern untersucht. Diese Derivate bieten den schnellsten, einfachsten und

effizientesten Zugang zu einem gaschromatographisch untersuchbaren Derivat und lassen sich zudem durch die charakteristische α -Spaltung neben der Silyloxygruppe eindeutig identifizieren. Jedoch können von diesen Produkten auf einer BPX-5 Standardsäule lediglich die (11,12-*syn*)- von den (11,12-*anti*)-Isomeren getrennt werden (Abb. 10A und B). Der Vergleich mit dem Naturextrakt zeigt, dass in diesem fast ausschließlich die (11,12-*anti*)-Verbindungen auftreten (Abb. 10C und D). Auf einer polaren FFAP-Phase (Macherey-Nagel, 50 m, 0.32 mm i.D., 175 °C isotherm) waren drei von vier Diastereomeren zu trennen. Für Naturstoffanalysen sind diese Bedingungen allerdings nicht gut geeignet, da die benötigten konzentrierten Proben sehr breite Peaks liefern. Es sind daher relativ große Mengen für einen Nachweis erforderlich.

5.2 Cyclische Boronat-TMS-Derivate

Um die Trennfähigkeit von TMS-Derivaten zu verbessern, wurde versucht, die 11,12-Diolfunktion in einen rigiden Cyclus einzubinden. Dazu wurden zunächst die literaturbekannten Boronate^[20] mit Butylboronsäure^[78] hergestellt. Die freie Hydroxylgruppe wurde wie in 5.1 mit MSTFA silyliert. Charakterisiert wurden die Boronate **66** durch ihr Massenspektrum (Abb. 11D). Diagnostisch sind die Ionen bei $m/z = 481$ bzw. 422 (Molekülion nach Verlust von OCH_3 bzw. TMSOH) und die TCF bei $m/z = 245$ (Spaltung zwischen C-8 und C-9) bzw. das TMF bei $m/z = 369$ (nach Spaltung zwischen C-7 und C-8) bzw. bei $m/z = 279$ ($m/z = 369$ nach Verlust von TMSOH).

Die Trennung auf einer BPX-5 Säule zeigt, dass eine Unterscheidung der beiden diastereomeren (11,12-*anti*)-Isomere **66cd** und **66db** möglich ist (Abb. 11A, Peak 2 und 3). Die beiden diastereomeren (11,12-*syn*)-Isomere **66ab** und **66bb**, die als Nebenprodukt erkennbar sind, lassen sich unter diesen Bedingungen nicht auftrennen (Abb. 11A, Peak 1). Das 2.7/1 Diastereomerengemisch von **66cd/db** (Abb. 11 B) erlaubt die Zuordnung der Konfigurationen $8R^*, 11S^*, 12R^*$ zu Peak 2 und $8R^*, 11R^*, 12S^*$ zu Peak 3. Der in gleicher Weise umgesetzte Naturstoff zeigt ein 1/1 Verhältnis dieser beiden diastereomeren (11,12-*anti*)-Verbindungen. Das bedeutet, dass mindestens zwei Isomere des Trioxilins A im Naturstoffextrakt enthalten sein müssen, wobei diese Untersuchungen Trioxilin A₃ nicht von A₄ unterscheiden können.

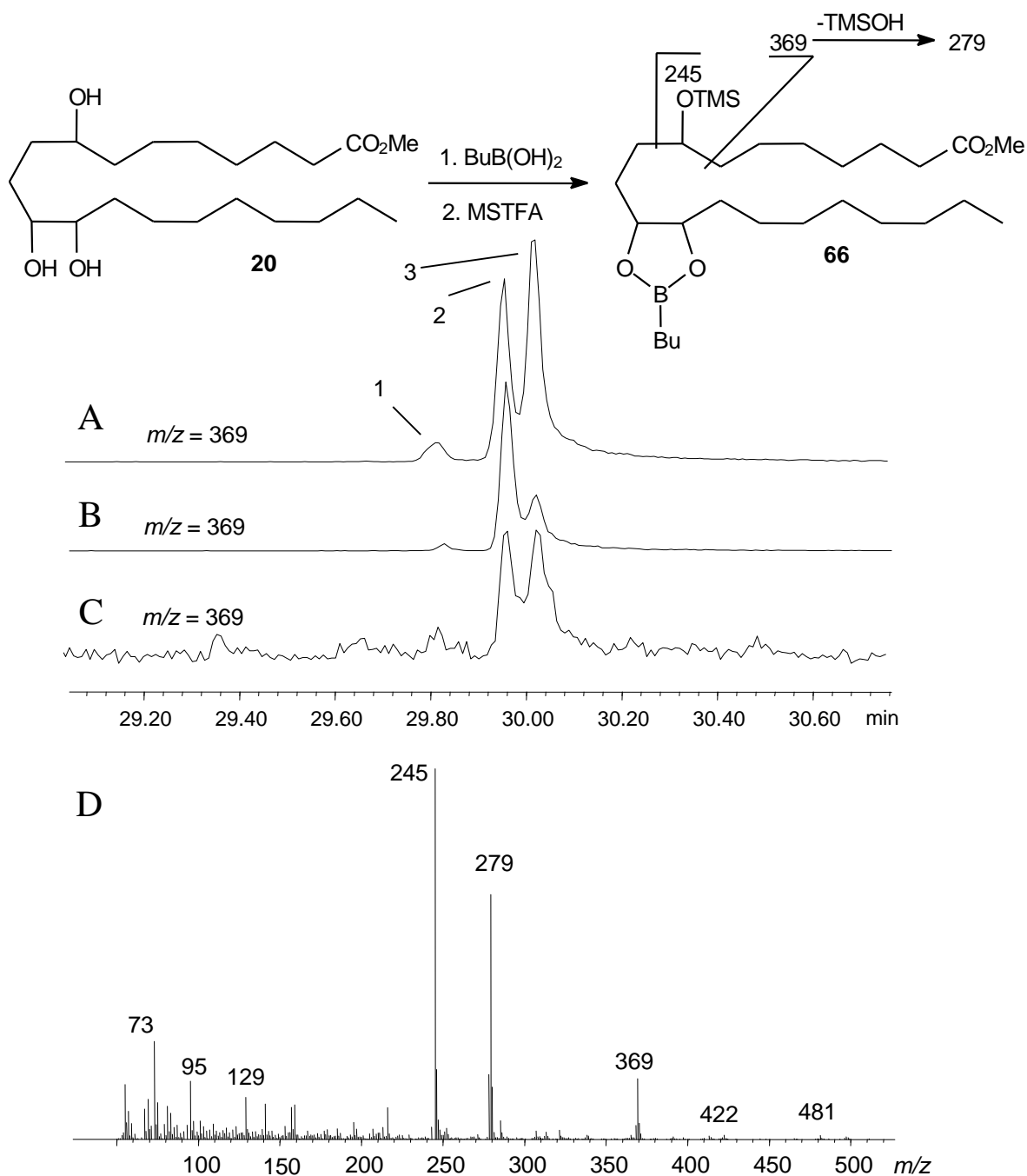


Abb. 11: Untersuchung der Boronat-TMS-Derivate **66** und Korrelation mit dem Naturstoff. Dargestellt ist die Ionenspur $m/z = 369$. (A) 1/1 Diastereomerengemisch der (11,12-*anti*)-Isomere **66cb/db** ($8R^*, 11S^*, 12R^*$, Peak 2; $8R^*, 11R^*, 12S^*$, Peak 3) mit (11,12-*syn*)-Isomeren **66ab/bb** (Peak 1) als Nebenprodukt. (B) 2.7/1 Diastereomerengemisch der (11,12-*anti*)-Isomere **66cb/db**. (C) Naturstoff. (D) Massenspektrum der Boronat-TMS-Derivate. BPX-5, 50 °C, 5 min, 10 °C/min \rightarrow 300 °C.

5.3 TFA-Derivate

Als nächstes sollte ein Derivat gefunden werden, das die Trennung aller vier Diastereomere erlaubt. Der Umsatz der Triole **20** mit Trifluoressigsäureanhydrid^[78] ergab die Trifluoracetyl-

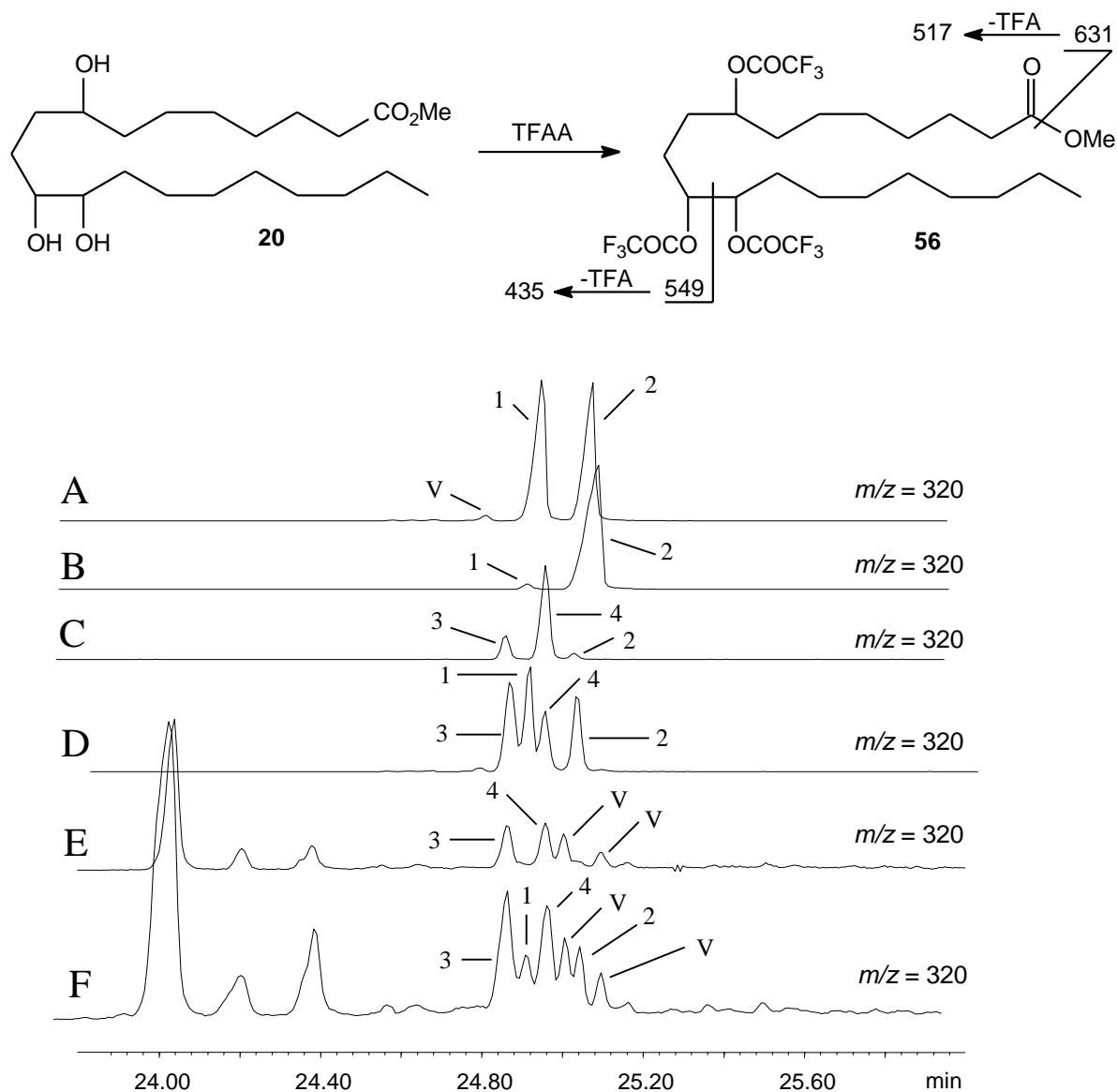


Abb. 12: Untersuchung der TFA-Derivate **56** und Korrelation mit dem Naturstoff. Dargestellt ist die Ionenspur $m/z = 320$. (A) 1/1 Diastereomergemisch der (11,12-*syn*)-Isomere **56ab/bb** ($8R^*, 11S^*, 12S^*$, Peak 1; $8R^*, 11R^*, 12R^*$, Peak 2). (B) Reines **56ab** (Peak 2). (C) 2.7/1 Diastereomergemisch der (11,12-*anti*)-Isomere **56cb/db** ($8R^*, 11R^*, 12S^*$, Peak 3; $8R^*, 11S^*, 12R^*$, Peak 4). (D) 1/1/1/1 Mischung aller vier Diastereomere **56**. (E) Naturstoff. (F) Coinjektion von D und E. (G) Massenspektrum der TFA-Derivate. BPX-5, 50 °C, 5 min, 10 °C/min \rightarrow 300 °C.

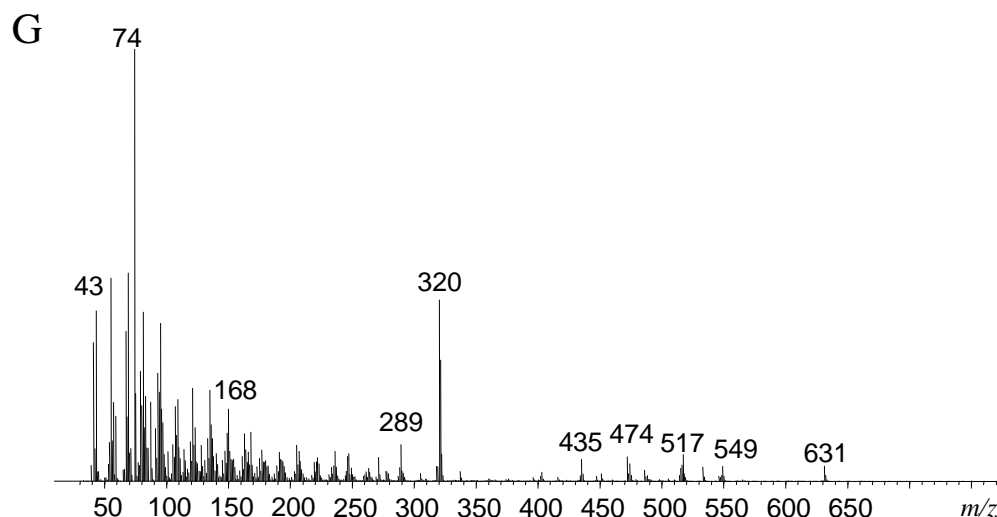


Abb. 12 fortgesetzt.

(TFA)-Derivate **56**. Das Massenspektrum zeigt die charakteristischen Ionen bei $m/z = 631$ (Molekülion nach Verlust von OCH_3) bzw. 533 (Verlust von CH_3 und CF_3COOH), 517 (Abspaltung von OCH_3 und CF_3COOH), 474 (Verlust von CF_3COOH nach Mc Lafferty Umlagerung des Methylesters), 320 (Verlust von $3 \times \text{CF}_3\text{COOH}$) und 289 (Verlust von $3 \times \text{CF}_3\text{COOH}$ und OCH_3). Außerdem ist das TCF bei $m/z = 549$ (nach Spaltung zwischen C-12 und C-13) bzw. bei 435 (549 nach Verlust von CF_3COOH) zu erkennen (Abb. 12G).

Alle vier Diastereomere von **56** konnten auf einer BPX-5 Säule getrennt werden (Abb. 12A-D). Es ergibt sich die folgende Zuordnung der Konfiguration für die einzelnen Peaks:

1: $8R^*, 11S^*, 12S^*$ 2: $8R^*, 11R^*, 12R^*$ 3: $8R^*, 11R^*, 12S^*$ 4: $8R^*, 11S^*, 12R^*$

V: Verunreinigung

Der Vergleich mit dem Naturextrakt bestätigt die Ergebnisse aus 5.2 (Abb. 12E-F). Das in Seepocken natürlich vorkommende Trioxilin A besitzt eine (11,12-*anti*)-Konfiguration, wobei beide (*anti*)-Diastereomere im Verhältnis von 1/1 auftreten (Peaks 3 und 4; in Abb. 12F leicht erhöht im Vergleich zu 12D).

Die TFA-Derivate **56** weisen gegenüber den Boronat-TMS-Derivaten **66** neben der besseren Trennbarkeit den Vorteil eines schnelleren Zugangs auf. Nachteilig wirkt sich ihre geringe Hydrolysebeständigkeit aus, nach der bei Anwesenheit von Luftfeuchtigkeit bereits nach 4 Tagen der Großteil der Verbindung zerfallen ist.

5.4 Lactol-TMS-Derivate

Da mit den in 5.1-5.3 beschriebenen Derivaten keine Aussage über das Auftreten bzw. Verhältnis eventuell vorhandener Enantiomere im Naturextrakt gemacht werden konnte, sollte das Stereozentrum an C-8 gesondert untersucht werden. Hierzu wurden die Alkohole **20** durch NaIO_4 zwischen C-11 und C-12 gespalten. Der intermediär entstehende Aldehyd cyclisierte mit der freien Hydroxylgruppe zu einem Lactol, das anschließend mit MSTFA silyliert wurde. Dabei wurde ein nahezu racemisches Stereozentrum an C-11 gebildet, so dass aus den Diastereomerenpaaren von **20** wieder zwei Diastereomere **67** entstanden. Mit diesem Derivat lässt sich demnach ausschließlich die Konfiguration an C-8 beurteilen. Im Massenspektrum finden sich die charakteristischen Ionen bei $m/z = 287$ (Molekülion nach Verlust von CH_3) und bei 159 (Abspaltung von $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{COOCH}_3$) (Abb.13 E). In Abb. 13A sind die Diastereomere auf einer chiralen Hydrodex-Phase getrennt, die zu einer (8*S*)-Konfiguration von **20** korrespondieren. Abb. 13B zeigt dazu analog die Trennung der (8*R*)-Isomere. Bei einem verbesserten Trennprogramm lassen sich alle vier Stereoisomere deutlich voneinander unterscheiden (Abb. 13C). Der in gleicher Weise gespaltene Naturstoff zeigt beim gaschromatographischen Vergleich etwa ein 2/1 (8*R*/8*S*)-Verhältnis.

Diese Ergebnisse reichen für eine vollständige Beschreibung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes nicht aus, da hier lediglich die Konfiguration eines Stereozentrums (C-8) bestimmt wurde, während für C-11 und C-12 nur die relative Konfiguration (s. 5.1-5.3) ermittelt werden konnte.

5.5 Cyclische Carbonat-TMS-Derivate

Da mit den unter 5.1-5.4 beschriebenen Derivaten keine direkten Aussagen über die Enantiomerenverhältnisse im Naturstoffextrakt getroffen werden konnten, sollte ein Derivat gefunden werden, von dem sich möglichst viele Stereoisomere auf einer chiralen Säule trennen lassen. In Anlehnung an die unter 5.2 beschriebenen cyclischen Boronate wurde nach einer Vorschrift von ANDERSON et al.^[79] die 11,12-Diolfunktion bei -78 °C mit Triphosgen und einem 1/1 Basengemisch aus Pyridin und Triethylamin in Dichlormethan in 15 min in ein cyclisches Carbonat eingebunden und die Hydroxylgruppe an C-8 als TMS-Gruppe silyliert. Die resultierenden Carbonat-TMS-Derivate **68** wurden anhand ihres Massenspektrums identifiziert (Abb. 14D). Charakteristisch sind die Ionen bei $m/z = 441$ (Verlust von OCH_3), 413 (Verlust von CO_2 und CH_3) sowie die TMF bei $m/z = 329$ (Spaltung zwischen C-7 und C-8), 285 (329 nach CO_2 -Abspaltung), 227 (Spaltung zwischen C-8 und C-9) und das entsprechende TCF bei $m/z = 245$. Die gaschromatographische Trennung auf einer chiralen Hydrodex-Phase ergab eine Trennung der Enantiomere **68da** (Peak 3) und **68cb** (Peak 5), sowie eine Antrennung der Enantiomere **68db** (Peak 4) und **68ca** (Peak 2) (Abb. 14C). Die (11,12-*syn*)-Isomere **68aa/bb** und **68ab/ba** (Peaks 1) konnten nicht von ihren Enantiomeren getrennt werden. Die Zuordnung der Konfigurationen zu den einzelnen Peaks ergibt sich wie folgt:

2: 8*S*,11*S*,12*R* 3: 8*S*,11*R*,12*S* 4: 8*R*,11*R*,12*S* 5: 8*R*,11*S*,12*R*

Eine Derivatisierung des Naturextraktes analog zu den synthetischen Proben gelang nicht, so dass keine neuen Aussagen über die Enantiomerenverhältnisse gemacht werden konnten.

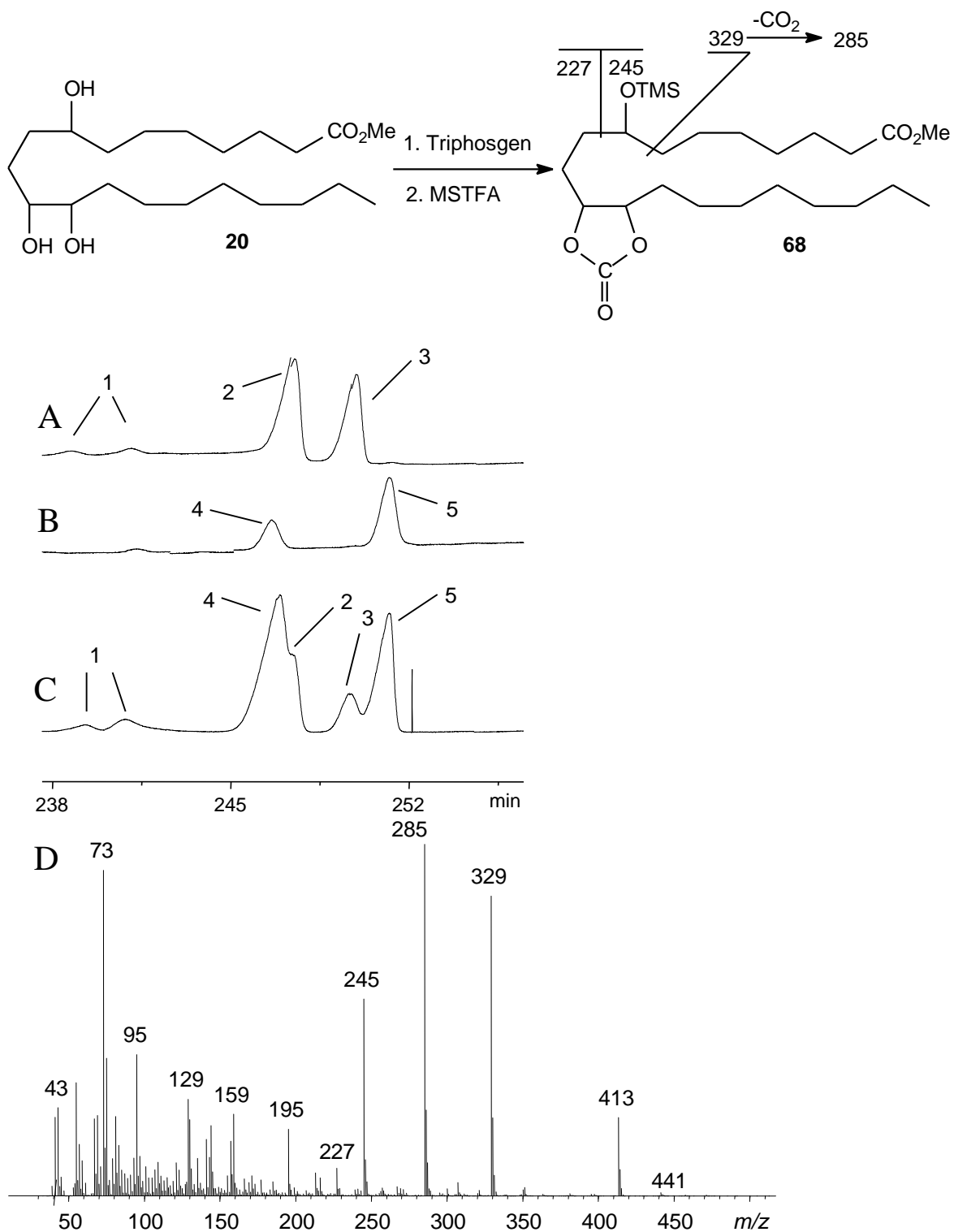


Abb. 14: Gaschromatographische Untersuchung der Carbonat-TMS-Derivate **68**. (A) 1/1 Diastereomerengemisch der (11,12-*anti*)-Isomere **68ca** (8*S*,11*S*,12*R*, Peak 2) und **68da** (8*S*,11*R*,12*S*, Peak 3) mit (11,12-*syn*)-Isomeren **68aa/ba** (Peaks 1) als Nebenprodukt. (B) 2.7/1 Diastereomerengemisch der (11,12-*anti*)-Isomere **68db** (8*R*,11*R*,12*S*, Peak 4) und **68cb** (8*R*,11*S*,12*R*, Peak 5). (C) Coinjektion von A und B. (D) Massenspektrum der Carbonat-TMS-Derivate. Hydrodex, 160 °C, 2 min, 5 °C/min → 190 °C, 80 min, 0.5 °C/min → 250 °C.

5.6 Cyclische Carbonat-*O*-acyllactat-Derivate

Die Trennung der Enantiomere an einer chiralen Phase erwies sich als problematisch (s. 5.5), da viele Derivate aufgrund der niedrigen Betriebstemperatur von chiralen Phasen nicht zur gaschromatographischen Trennung geeignet sind.

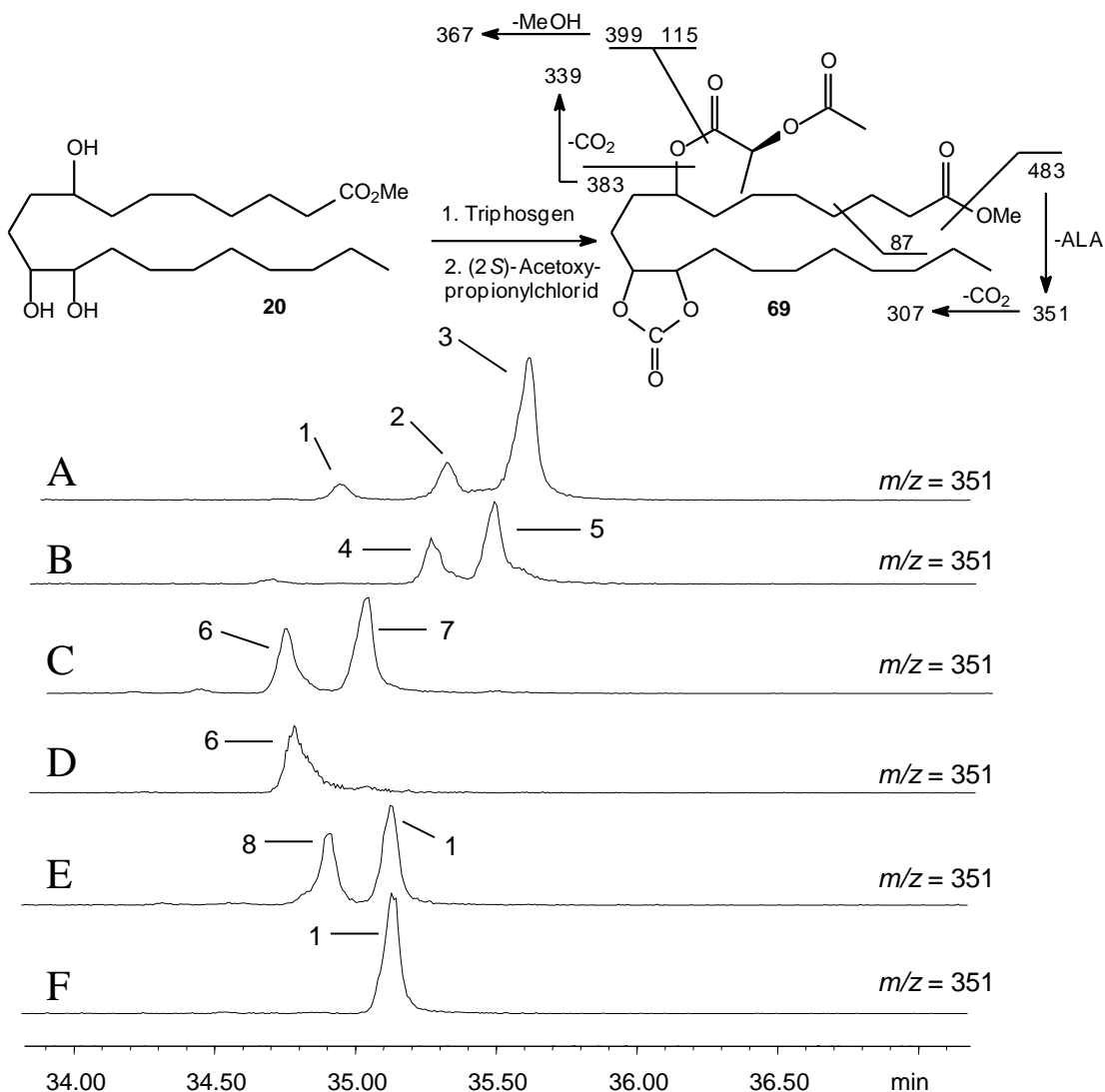


Abb. 15: Untersuchung der Carbonat-*O*-acyllactat-Derivate **69**. Dargestellt ist die Ionenspur $m/z = 351$. (A) 2.7/1 Diastereomerengemisch der (11,12-*anti*)-Isomere **69db/cb** (8*R*,11*R*,12*S*, Peak 2; 8*R*,11*S*,12*R*, Peak 3). (B) 2.7/1 Diastereomerengemisch der (11,12-*anti*)-Isomere **69da/ca** (8*S*,11*R*,12*S*, Peak 4; 8*S*,11*S*,12*R*, Peak 5). (C) 1/1 Diastereomerengemisch der (11,12-*syn*)-Isomere **69aa/ba** (8*S*,11*R*,12*R*, Peak 6; 8*S*,11*S*,12*S*, Peak 7). (D) Reines **69aa** (Peak 6). (E) 1/1 Diastereomerengemisch der (11,12-*syn*)-Isomere **69bb/ab** (8*R*,11*S*,12*S*, Peak 8; 8*R*,11*R*,12*R*, Peak 1). (F) Reines **69ab** (Peak 1). (G) Mischung aller acht Stereoisomere **69**. (H) Massenspektrum der Carbonat-*O*-acyllactat-Derivate. BPX-5, A-F: 50 °C, 5 min, 10 °C/min → 300 °C, G: 230 °C, 5 min, 0.3 °C/min → 300 °C.

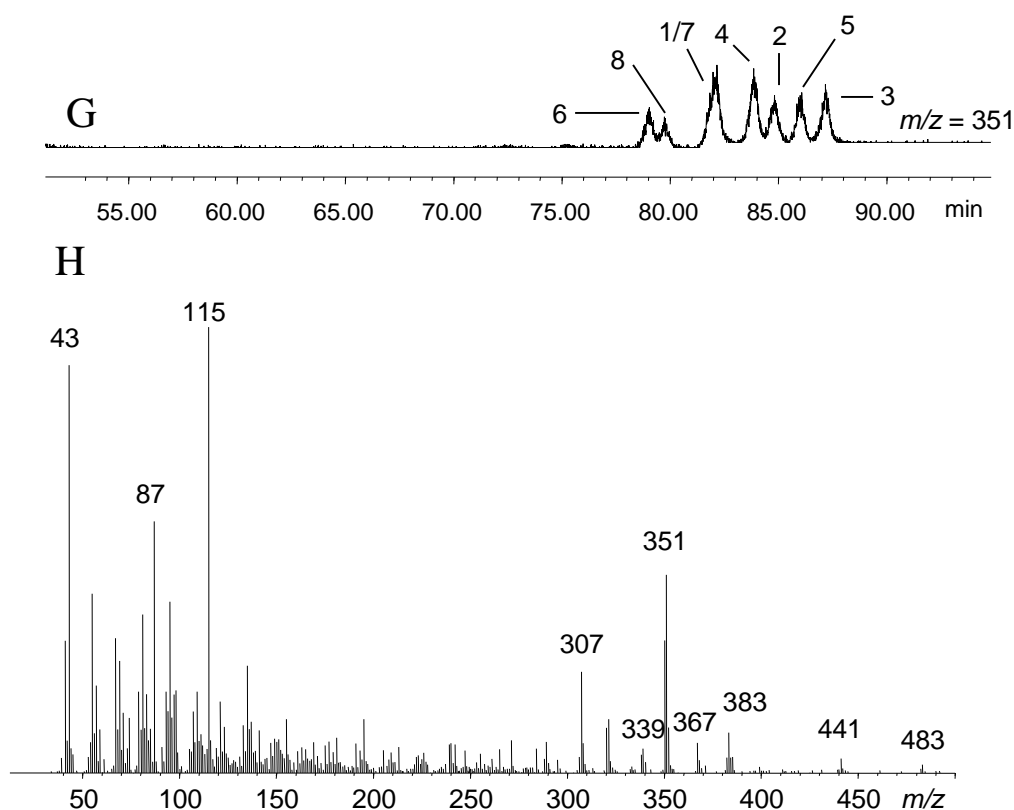


Abb. 15 fortgesetzt

Deswegen wurde versucht, durch das Einbringen eines weiteren vierten definierten Stereozentrums die Enantiomere in Diastereomere zu überführen, die dann an achiralen Phasen zu trennen wären. Dazu wurde, wie unter 5.5 beschrieben, zunächst ein Hydroxycarbonat mit Triphosgen hergestellt. Die freie Hydroxylgruppe an C-8 wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SLESSOR et al.^[80] mit (2*S*)-Acetoxypionylchlorid und Pyridin unter DMAP-Katalyse zu den entsprechenden Carbonat-*O*-acyllactat-Derivaten **69** umgesetzt. Die Identität der Verbindung wurde anhand des Massenspektrums bewiesen (Abb. 15H). Zu deuten sind die Ionen bei $m/z = 483$ (Verlust von OCH_3) und nach Abspaltung von Acetylmilchsäure (ALA) bei $m/z = 351$ bzw. nach weiterer CO_2 -Abspaltung bei $m/z = 307$. Der Verlust der Acetylpropionylgruppe ergibt das Rumpffragment bei $m/z = 383$, welches nach CO_2 -Abgabe bei $m/z = 339$ zu finden ist. Die Trennung der Stereoisomere erfolgte auf einer BPX-5 Säule (Abb. 15A-G). Dabei zeigte sich, dass von acht Stereoisomeren sieben zu trennen waren. Lediglich das (11,12-*syn*)-Isomer **69ab** eluierte auch bei optimiertem Trennprogramm zur gleichen Zeit wie sein Enantiomer **69ba** (Abb. 15G). Die Zuordnung der Konfigurationen zu den entsprechenden Peaks lautet:

1: 8 <i>R</i> ,11 <i>R</i> ,12 <i>R</i>	2: 8 <i>R</i> ,11 <i>R</i> ,12 <i>S</i>	3: 8 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i>	4: 8 <i>S</i> ,11 <i>R</i> ,12 <i>S</i>
5: 8 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i>	6: 8 <i>S</i> ,11 <i>R</i> ,12 <i>R</i>	7: 8 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>S</i>	8: 8 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>S</i>

Ebenso wie bei den Carbonat-TMS-Derivaten **68** (s. 5.5) gelang auch hier nach umfangreichen Variationen der Versuchsdurchführung und nach Anreicherung der Trioxiline A durch HPLC-Trennung (s. Kapitel 3) keine entsprechende Umsetzung mit dem Naturstoff. Da Silylierungen mit MSTFA sehr zuverlässig die entsprechenden Silylether ergeben, aber auch **68** nicht erhalten werden konnte, stellt wahrscheinlich die Carbonatbildung den problematischen Reaktionsschritt dar. Beim Umsatz der synthetisierten Isomere mit Triphosgen wurde oft die Bildung von bis zu drei nicht näher identifizierten Nebenprodukten (zum Teil chlorierte Verbindungen) beobachtet. Das Verhältnis der Nebenprodukte zum Carbonat **69** variierte stark und war schlecht reproduzierbar. Um einen möglichst hohen Masseneinsatz beim Umsatz des Naturstoffes zu gewährleisten, wurde versucht, die vorherigen Derivatisierungsschritte zu optimieren. Da die Hydrierung des Naturstoffes für einen relativ großen Massenverlust verantwortlich ist, wurden neben verschiedenen Lösungsmitteln auch Platinoxid anstelle von Pd/C als Katalysator getestet (vgl. 8.2). Jedoch konnte weder die Effizienz der Hydrierung gesteigert noch die Carbonat-*O*-acyllactat-Derivate **69** erhalten werden, da die schlechten Ausbeuten der Carbonatbildung wahrscheinlich zu nicht mehr detektierbaren Peaks führten. Anhand der synthetischen Isomere wurde zusätzlich eine mögliche Störung des Hydrierungskatalysators bei der Carbonatbildung ausgeschlossen.

Somit stellen die Carbonat-*O*-acyllactat-Derivate **69** zwar die Verbindungen mit den deutlich besten Trenneigenschaften dar, aber die Ergebnisse lassen ohne größeren Einsatz natürlichen Materials keinen Schluss auf das natürlich vorkommende Enantiomerenverhältnis der Trioxiline A in der Seepocke *E. modestus* zu. Leider ist zur Zeit nicht mehr Material erhältlich.

Zusammengefasst wurde für die natürlich vorkommenden Isomere gefunden:

1. Es wurde nur eine (11,12-*anti*)-Konfiguration beobachtet.
2. Das Verhältnis der (11,12-*anti*)-Diastereomere beträgt 1/1.
3. Das Verhältnis von Isomeren mit (8*R*)- zu (8*S*)-Konfiguration beträgt ca. 2/1.

Daraus folgt, dass in natürlichen Extrakten drei oder vier verschiedene Konfigurationen auftreten, wobei das Hauptisomer entweder 8*R*,11*S*,12*R* oder 8*R*,11*R*,12*S* konfiguriert ist.

6 SYNTHESE VON TRIOXILIN A₄

Nach eingehender Untersuchung der Stereochemie des „egg-hatching-factors“ Trioxilin A₃ bzw. A₄ sollte in einer Totalsynthese das entsprechende Isomer synthetisiert werden. Durch einen Biotest auf Eischlupf bei Seepocken mit diesem Isomer wäre die biologische Funktion bewiesen.

6.1 Retrosynthese

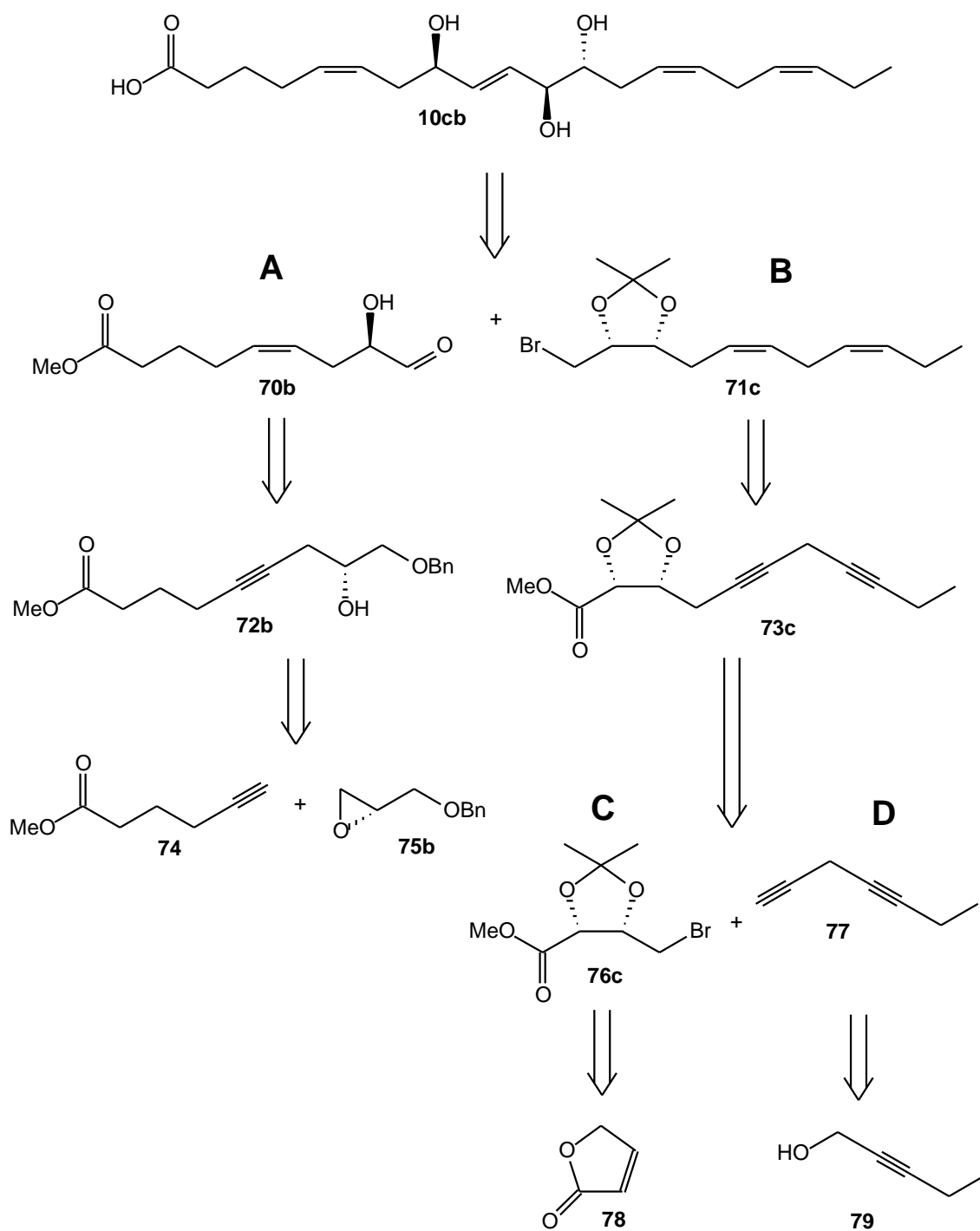
Bisherige bekannte Synthesen von Trioxilin A₃ gehen von Kohlenhydraten aus und können daher nur die Stereoisomere liefern, die durch die Konfiguration des entsprechenden Zuckers vorgegeben sind. So beginnt die Synthese von YADAV et al.^[18e] mit dem Umsatz von 2-Deoxy-*D*-ribose, was die Zielverbindung auf eine (11*R*,12*S*)-Konfiguration festlegt. Die C-8-Konfiguration wird durch die unselektive NaBH₄-Reduktion einer Ketogruppe bestimmt. Nach Trennung der Diastereomere kann Trioxilin A₃ in zwei verschiedenen (8*RS*,11*R*,12*S*)-Konfigurationen erhalten werden.

Eine andere Synthese von LUMIN et al, die ursprünglich zur Synthese von Trioxilin B₃ (**7**) geplant war, geht von 2-Deoxy-*D*-galactose aus.^[18d] Damit waren die drei Stereozentren von Trioxilin B₃ bereits definiert. Durch eine Mitsunobu-Inversion^[81] gelang die Umkehrung der Konfiguration an C-10, womit wiederum nur zwei Isomere mit (10*RS*,11*R*,12*R*)-Konfiguration zugänglich waren. Als Nebenprodukt bei der Mitsunobu-Inversion wurden die zwei C-8 Diastereomere von Trioxilin A₃ mit (8*RS*,11*R*,12*R*)-Konfiguration erhalten. Später stellte sich heraus, dass die Gegenwart von PdCl₂ unter Mitsunobu-Bedingungen zur bevorzugten Bildung von Trioxilin A₃ in den beschriebenen Konfigurationen führte.^[18b] Auch hier war eine chromatographische Trennung der Diastereomere erforderlich.

Der nachfolgende Synthesepfad (Schema 26) zeigt einen möglichen Zugang zu einem Stereoisomer **10cb** von Trioxilin A₄ mit (8*R*)- und (11,12-*anti*)-Konfiguration (explizit 11*S*,12*R*), wie sie in Kapitel 5 für das Hauptisomer bestimmt wurde. Da ermittelt wurde, dass natürliches Trioxilin A aus Seepocken mindestens drei verschiedene Stereoisomere enthält, wurde eine flexible Synthese geplant. Anders als bei den oben beschriebenen Synthesen sollen durch entsprechende Wahl der Alkohole bzw. Epoxide prinzipiell alle acht Stereoisomere zugänglich sein. Diese sollen gezielt enantioselektiv synthetisiert werden, ohne dass eine Isomerentrennung notwendig ist.

Die Trihydroxysäure **10** lässt sich dabei aus den Schlüsselbausteinen **70** und **71** (Fragmente **A** und **B**) durch eine Wittig-Reaktion oder alternativ durch eine Addition eines Metallorganyls

von **71** an **70** mit anschließender Wassereleminierung darstellen. Nach Verseifung der Esterfunktion und Abspaltung aller Schutzgruppen sollte **10** erhalten werden. Das Fragment **A** kann durch Hydrierung eines entsprechenden Alkins **72** aufgebaut werden. Dazu muss in **72** zunächst die sekundäre Hydroxylgruppe geeignet geschützt, die terminale Schutzgruppe entfernt und der entstehende Alkohol nachfolgend zum Aldehyd oxidiert werden. Das Alkinol **72** kann wiederum durch Kopplung eines metallierten Alkinesters **74** und (-)-Benzyl-(*R*)-glycidylether **75b** erhalten werden. Die Synthese des Bausteins **B** sollte wiederum durch *Lindlar*-Hydrierung eines Diins **73** und LAH-Reduktion der Esterfunktion gefolgt von einer Br₂/PPh₃ vermittelten Substitution der OH-Gruppe gelingen. Das Esterdiin **73** ist durch Kupplung des Esters **76** mit dem metallierten Diin **77** zugänglich. Dabei sollte **76** durch Sharpless-Dihydroxylierung von 2-(5*H*)-Furanon **78** mit anschließender nucleophiler Ringöffnung, Schutz der Diolgruppe und Bromsubstitution erhältlich sein. Sollte entgegen den Ergebnissen aus Kapitel 5 ein (11,12-*syn*)-Isomer synthetisiert werden, kann (*E*)-4-Brom-2-butensäuremethylester dihydroxyliert werden. Diin **77** lässt sich durch Acetylierung eines Tosylats von 2-Pentin-1-ol (**79**) darstellen.



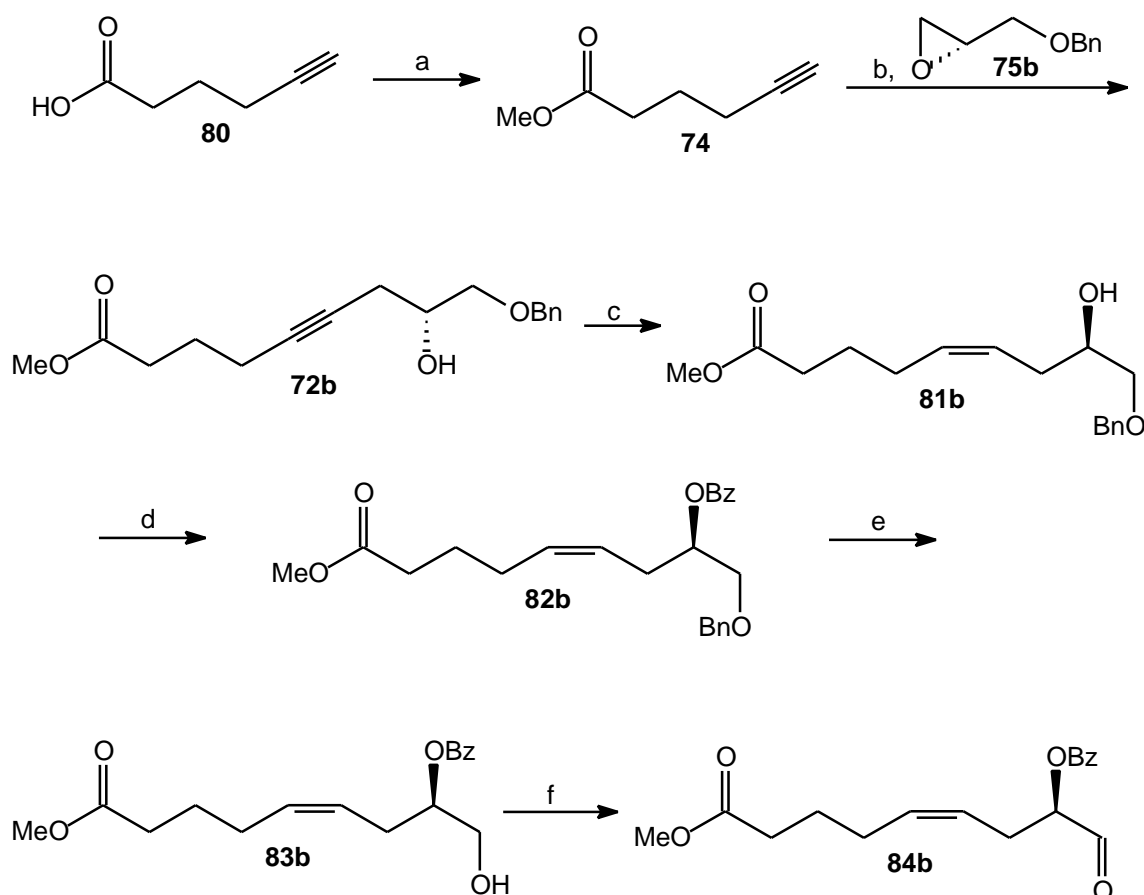
Schema 26: Retrosynthese von (5Z,8R,9E,11S,12R,14Z,17Z)-8,11,12-Trihydroxy-5,9,14,17-eicosatetraensäure (**10cb**).

6.2 Beginn der Totalsynthese von Trioxilin A₄

Soweit die Stereochemie des Hauptisomers der gesättigten natürlichen Trihydroxyfettsäuren bestimmt wurde (s. 5.4), wurde mit der Synthese des **A**- und **D**-Fragmentes von (5*Z*,8*R*,9*E*,11*S*,12*R*,14*Z*,17*Z*)-8,11,12-Trihydroxy-5,9,14,17-eicosatetraensäure begonnen.

6.2.1 Synthese des A-Fragmentes

Die Synthese des **A**-Fragmentes beginnt mit käuflicher 5-Hexinsäure **80**, die unter Standardbedingungen mit Methanol und *p*-Toluolsulfonsäurekatalyse in hoher Ausbeute zum entsprechenden Methylester **74** umgesetzt wurde (Schema 27a).



Schema 27: Synthese des **A**-Fragmentes (5*Z*,8*R*)-8-Benzoyloxy-8-formyl-5-nonensäuremethylester (**84b**). a) MeOH, *p*-TsOH, DCM, 40 °C, 96%. b) *n*-BuLi, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, THF, -78 °C, 40%. c) H_2 , Lindlar-Kat., 20 °C, 1.013 bar, 74%, *dr*: 46/1. d) BzCl, Pyridin, 20 °C, 76%. e) HSEt, AlCl_3 , DCM, -30° bis 20 °C, 58%. f) DMSO, CO_2Cl_2 , NEt_3 , DCM, -65 °C.

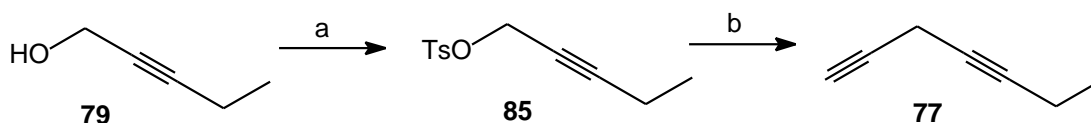
Der weitere Reaktionsverlauf orientierte sich eng an einem Ausschnitt aus der Synthesesequenz für den Methylester von (+)-Leukotrien B₄ von AVIGNON-TROPIS et al.^[82]

Das Alkin **74** wurde bei tiefer Temperatur mit *n*-BuLi deprotoniert, und in Gegenwart der Lewis-Säure Bortrifluorid wurde das käufliche chirale Epoxid **75b** in 40%iger Ausbeute geöffnet (Schema 27b).^[83] Durch Einsatz des Enantiomers **75a** wären die (8*S*)-Isomere zugänglich. Der Homopropargylalkohol **72b** wurde durch eine Hydrierung unter *Lindlar*-Katalyse zum (*Z*)-Alken **81b** reduziert (Schema 27c). Die Ausbeute betrug 74% und das Verhältnis von (*cis*)- zu (*trans*)-Alken wurde gaschromatographisch zu 46/1 bestimmt.

An dieser Stelle war die Wahl einer geeigneten Schutzgruppe für die sekundäre OH-Gruppe von entscheidender Bedeutung. Sie musste inert gegenüber den Bedingungen der Entfernung der Benzylschutzgruppe gewählt werden. Da für letztere die klassische Methode, Hydrierung über Pd/C, aufgrund der Doppelbindung im Molekül nicht in Frage kam, wurde die Benzylgruppe mit Ethanthiol/ AlCl_3 ^[84] in 58%iger Ausbeute entfernt (Schema 27e). Unter diesen Bedingungen sind Benzoylgruppen stabil, weswegen **81b** mit Benzoylchlorid in Pyridin zu **82b** verestert wurde. Der primäre Alkohol **83b** wurde schließlich durch eine Swern Oxidation^[85] zum gewünschten Aldehyd **84b**, dem Fragment **A**, oxidiert. Somit lässt sich **84b** in 6 Stufen in einer Gesamtausbeute von 13% bis zum Alkohol **83** darstellen.

6.2.2 Synthese des D-Fragmentes

Das **D**-Fragment wurde, wie in 6.1 geplant, ausgehend von 2-Pentin-1-ol (**79**) synthetisiert. Dieses wurde, wie in 4.2.1 beschrieben, zunächst mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in das Tosylat **85** überführt (Schema 28a), welches dann mit Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex in Dimethylsulfoxid (DMSO) zum Zielfragment **D** 1,4-Heptadiin (**77**) gekuppelt wurde (Schema 28b). Die Ausbeute beträgt 64% über zwei Stufen.



Schema 28: Synthese des **D**-Fragmentes 1,4-Heptadiin (**77**). a) *p*-TsCl, KOH, THF, -10 °C, 99%. b) $\text{LiC}\equiv\text{CH}$ -EDA, DMSO, 5-20 °C, 65%.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Das Hauptthema der vorliegenden Arbeit beschäftigte sich mit der Konfigurationsermittlung von natürlichen, biologisch aktiven Trihydroxyfettsäuren. Dabei wurden die (5*Z*,9*E*,14*Z*)-8,11,12-Trihydroxy-5,9,14-eicosatriensäure Trioxilin A₃ (**9**) und die (5*Z*,9*E*,14*Z*,17*Z*)-8,11,12-Trihydroxy-5,9,14,17-eicosatetraensäure Trioxilin A₄ (**10**), denen die Initiierung des Eischlupfes bei Seepocken zugeschrieben wird,^[14] eingehender untersucht.

Zunächst wurde die Identität der beiden Trioxiline A erstmals in einem Ethylacetatextrakt der Seepocke *Elminius modestus* durch Synthese und gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchungen bekannter Derivate nachgewiesen. Die beiden Trioxiline konnten durch Reverse-Phase HPLC im Extrakt angereichert werden. Neben den Trioxilinen A wurden weitere Mono-, Di- und Trihydroxyfettsäuren im Extrakt gefunden (Kapitel 3).

Es wurde ein variabler Syntheseweg für gesättigte 8,11,12-Trihydroxyeicosansäureester entwickelt, der durch einfache Modifikationen auch für anders konstituierte Trihydroxyeicosansäuren einsetzbar wäre. Durch die selektive Darstellung von vier Diastereomerenpaaren und vier einzelnen Stereoisomeren bekannter Konfiguration konnte jedes Stereoisomer in Isomerenmischungen eindeutig zugeordnet werden (Kapitel 4).

Durch verschiedene Modifikationen der Hydroxylgruppen wurden Derivate hergestellt, für die Trennprogramme an achiralen bzw. chiralen GC-Phasen entwickelt wurden. Dadurch wurde die Trennung der vier Diastereomere, sowie die Trennung von sieben von acht Enantiomeren möglich. Die Korrelation mit dem Naturstoff gelang nur auf der Stufe der Diastereomere. Einen Hinweis auf die absolute Konfiguration im Naturstoff gab eine Periodatspaltung, aus der für die C-8-Konfiguration ein Isomerenverhältnis von $8R/8S = 2/1$ ermittelt wurde. Somit wurde für die natürlich vorkommenden Säuren eine Mischung von drei oder vier verschiedenen Isomeren gefunden, wobei das Hauptisomer (8*R*,11*S*,12*R*)- bzw. (8*R*,11*R*,12*S*)-Konfiguration besitzen muss. Damit wurde die ursprüngliche Annahme einer (8*R*)-Konfiguration (aufgrund der Aktivität von (8*R*)-HEPE)^[11] unterstrichen (Kapitel 5).

Schließlich wurde mit der Totalsynthese der ungesättigten 8,11,12-Trihydroxy-(5*Z*,9*E*,14*Z*,17*Z*)-eicosatetraensäure (**10**) begonnen. Bei dieser konvergenten Synthese wurden die Bausteine hergestellt, die ermittelte bzw. keine Stereozentren enthalten (Kapitel 6).

Durch den Einsatz von mehr Biomasse könnte evtl. das Carbonat-*O*-acyllactat-Derivat **69** erhalten werden, das genauen Aufschluss auf die Enantiomerenzusammensetzung im Naturstoff geben kann. Dann ist die Totalsynthese des Hauptisomers oder der Isomerenmischung möglich, um dieses dann im Biotest auf Schlupfaktivität überprüfen zu können.

8 EXPERIMENTELLER TEIL

8.1 Allgemeine Angaben

Chemikalien: Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Fluka, Aldrich, Merck und Acros bezogen und, soweit nicht anders beschrieben, ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt. Trockenes THF wurde über Kalium mit Benzophenon, trockenes Dichlormethan (DCM) über CaH_2 und trockener Diethylether (DE) über LAH destilliert. Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung destilliert.

Kernresonanzspektroskopie (NMR): Für die aufgenommenen NMR-Spektren wurden folgende Spektrometer der Firma Bruker verwendet: AC-200-F (200 MHz für ^1H und 50 MHz für ^{13}C), AM-400 (400 MHz für ^1H und 100 MHz für ^{13}C) DRX-400 (400 MHz für ^1H und 100 MHz für ^{13}C). Die chemische Verschiebung wird in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als internen Standard ($\delta = 0.00$ ppm) oder bezogen auf das jeweilige Lösungsmittel angegeben. Die Spinmultiplizität der C^{13} -Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechnik mit einem Pulswinkel von 135° bestimmt.

Analytische Gaschromatographie (GC): Die gaschromatographischen Trennungen erfolgten mit einem TermoQuest 8000 Top-Gaschromatographen mit einem Flammenionisationsdetektor an einer Fused-Silica-Kapillarsäule des Typs BPX-5 (SGE Inc., 25 m, 0.22 mm I.D., 0.25 μm Filmdicke) unter Verwendung von Wasserstoff als Trägergas. Die Enantiomerentrennungen erfolgten an einer Hydrodex-6-TBDMS-Kapillarsäule (Machery & Nagel, 15 m, 0.25 mm I.D.).

Massenspektrometrie (GC/MS; MS): Gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchungen wurden mit Hilfe der Kombination GC 6890/MSD 5973 der Firma Hewlett Packard mit einer Elektronenionisation von 70 eV und, sofern nicht anders angegeben, auf einer Fused-Silica-Kapillarsäule des Typs BPX-5 (SGE Inc., 25 m, 0.22 mm I.D., 0.25 μm Filmdicke) durchgeführt. Als Trägergas wurde Helium mit einer konstanten Strömungsgeschwindigkeit von 1 mL/min verwendet. Massenspektren von Substanzen, die gaschromatographisch nicht zu untersuchen waren, wurden auf einem Massenspektrometer MAT90X der Firma Finnigan im Direkteinlass aufgenommen.

Spezifische optische Aktivität: Die Drehwerte optisch aktiver Verbindungen wurden mit einem Dr. Kernchen Propol Digital Automatic Polarimeter in 1 cm Küvetten bei einer Wellenlänge von 578 nm bestimmt.

Schmelzpunktbestimmung: Die Schmelzpunkte wurden an dem Schmelzpunktmessgerät MEL-TEMP II gemessen und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden im Institut für Pharmazeutische Chemie an der TU Braunschweig bestimmt.

Säulenchromatographie (SC): Die Rohprodukte wurden durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel der Firma Fluka (KG 60, Korngröße 0.040-0.063 mm, Mesh 230-440 ASTM) mit leichtem Überdruck gereinigt.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Naturextrakte wurden durch eine HPLC-Trennung an einer Umkehrphase des Typs LiChrospher 100 RP-18 (250 mm, 4 mm) der Firma Merck gereinigt. Dabei wurde das Pumpensystem P4000 der Firma Thermo Separation Products verwendet. Die Aufgabe erfolgte über einen Autosampler AS3000 und die Detektion über einen Dioden-Array-Detektor UV6000LP.

Dünnschichtchromatographie (DC): Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden auf Kieselgelplatten der Firma Machery & Nagel (Polygram SIL G/UV₂₅₄) vorgenommen. Die Detektion erfolgte entweder unter UV-Licht oder mittels Färbereagenzien (5 g Molybdätdiäthylphosphorsäure in 100 mL Ethanol bzw. 5 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 5 mL 5%ige NaOH-Lösung in 300 mL Wasser).

8.2 Derivatisierungsmethoden

Veresterungen von Carbonsäuren mit Diazomethan:

Zur Generierung von Diazomethan wurden 0.2 mL einer Lösung aus 20.0 mg KOH in einem 1/1 Gemisch von Wasser in Methanol zu 0.2 mL einer Lösung von 50.0 mg (0.234 mmol) Diazald in einem 1/1 Gemisch von Diethyldiglycol und DE getropft. Das entstandene Gas wurde bei Raumtemperatur (RT) 30 min durch eine Lösung der zu veresternden Säure in Ethylacetat (EA) geleitet. Anschließend wurde das Lösemittel durch einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand in Methanol aufgenommen.

Hydrierungen von Doppelbindungen mit Pd/C:

Eine methanolische Lösung der zu hydrierenden Probe wurde bei RT zu einer seit 30 min unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührten Suspension von einer katalytischen Menge Pd/C in 0.5 mL Methanol getropft und 30 min gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch

zweimal über Watte filtriert, das Lösemittel durch einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen.

Silylierungen von Hydroxylgruppen mit MSTFA:

Zu einer Lösung der zu silylierenden Probe in 0.5 mL DCM wurden 50.0 μL (0.271 mmol) MSTFA getropft und die Reaktionslösung 30 min bei 60 °C aufbewahrt. Anschließend wurde das Lösemittel durch einen Stickstoffstrom entfernt, der Rückstand mit DE aufgenommen und mittels GC-MS analysiert.

Derivatisierung von 1,2-Diolen zu cyclischen Boronaten:

Die zu derivatisierende Probe wurde in 0.5 mL Aceton gelöst, mit 1.00 mg (9.81 μmol) Butylboronsäure versetzt und 4 h bei RT aufbewahrt. Dann wurde das Lösemittel durch einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand in DE aufgenommen.

Veresterungen von Hydroxylgruppen mit Trifluoressigsäureanhydrid:

Die zu veresternde Probe wurde in 0.5 mL DCM gelöst, mit 50.0 μL (0.360 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 2 h bei RT aufbewahrt. Anschließend wurde das Lösemittel durch einen Stickstoffstrom entfernt, der Rückstand in DE aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und mittels GC-MS analysiert.

Derivatisierung von 1,2-Diolen zu cyclischen Carbonaten:

Die zu derivatisierende Probe wurde mit 1.17 μL (14.5 μmol) Pyridin, 2.02 μL (14.5 μmol) Triethylamin und einer Spatelspitze gepulvertem Molsieb (4 Å) in 0.3 mL DCM suspendiert. Bei -78 °C wurde innerhalb von 5 min eine Lösung von 0.43 mg (1.45 μmol) Triphosgen in 40 μL DCM zugetropft und 5 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung innerhalb von 10 min auf RT erwärmt und mit Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Watte filtriert und über MgSO_4 getrocknet.

Veresterungen von Hydroxylgruppen mit (2S)-Acetoxypionylchlorid:

Bei 0 °C wurde die zu veresternde Probe in 0.3 mL DCM gelöst und nacheinander mit 20.0 μL (0.204 mmol) Pyridin, 15.0 μL (0.118 mmol) (2S)-Acetoxypionylchlorid und einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Nachdem die Probe 30 min bei 0 °C gehalten wurde, wurde sie auf RT erwärmt und weitere 30 min stehen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Pentan verdünnt, nacheinander mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und mittels GC-MS analysiert.

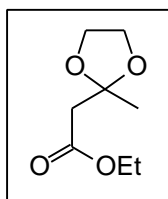
Spaltung von 1,2-Diolen mit NaIO₄:

Die zu derivatisierende Probe wurde in 0.5 mL eines 3/2 Gemisches aus Acetonitril und Wasser gelöst und mit 2.00 mg (9.35 μ mol) NaIO₄ versetzt. Die Probe wurde 1 h stehen gelassen, mit DE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet.

8.3 Synthesen

8.3.1 (2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-essigsäureethylester (36)

In 400 mL DCM wurden 215 g (3.46 mol, 9.4 Äquiv.) Ethylenglykol, 48.0 g (369 mmol, 1.0 Äquiv.) Ethylacetat (**35**) und 3.00 g *p*-Toluolsulfonsäure gelöst und 72 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 57.3 g (329 mmol, 95%) (2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-essigsäureethylester **36** als farblose Flüssigkeit erhalten.



Charakterisierung:

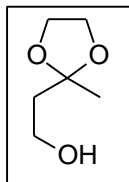
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.99 (s, 4 H, OCH₂CH₂), 2.67 (s, 2 H, H-2), 1.51 (s, 3 H, CCH₃), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 169.4 (s, C-1), 107.5 (s, CCH₃), 64.7 (t, OCH₂CH₂), 60.5 (t, CH₂CH₃), 44.2 (t, C-2), 24.4 (q, CCH₃), 14.1 (q, CH₂CH₃).

8.3.2 2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-ethanol (37)

Zu einer gerührten Suspension von 6.50 g (171 mmol, 3.0 Äquiv.) LAH in 350 mL trockenem DE wurde unter N₂ bei 0 °C eine Lösung von 39.7 g (228 mmol, 1.0 Äquiv.) des Esters **36** in 70 mL trockenem DE zugetropft und anschließend 1 h unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsansatz wurde bei RT mit 10 mL EA und nachfolgend mit 10 mL Wasser versetzt, filtriert und der Filtrerrückstand mehrmals mit DE ausgewaschen. Die vereinigten organischen

Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Destillation (1.0 mbar, 45 °C) gereinigt. Es wurden 27.9 g (211 mmol, 92%) des Alkohols **37** als farblose Flüssigkeit erhalten.



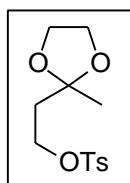
Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 4.00 (s, 4 H, OCH_2CH_2), 3.77 (q, J = 5.6 Hz, 2 H, H-1), 2.82 (t, J = 5.7 Hz, 1 H, OH), 1.96 (t, J = 5.5 Hz, 2 H, H-2), 1.37 (s, 3 H, CCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 110.5 (s, CCH_3), 64.5 (t, OCH_2CH_2), 58.9 (t, C-1), 40.3 (t, C-2), 23.8 (q, CCH_3).

8.3.3 2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-ethyltosylat (**31**)

In einem Lösemittelgemisch aus 100 mL trockenem Pyridin und 60 mL trockenem DCM wurden 27.8 g (210 mmol, 1.0 Äquiv.) des Alkohols **37** gelöst, bei 0 °C mit 52.2 g (273 mmol, 1.3 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt und 4.5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser gegeben, und die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen fünfmal mit konzentrierter CuSO_4 -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 59.7 g (208 mmol, 99%) des Tosylates **31** als leicht rosa gefärbtes Öl erhalten.



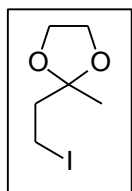
Charakterisierung:

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, Ar), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, Ar), 4.15 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, H-1), 3.79-3.96 (m, 4 H, OCH_2CH_2), 2.45 (s, 3 H, ArCH_3), 2.05 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, H-2), 1.28 (s, 3 H, CCH_3).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 144.7 (s, Ar), 129.8 (d, Ar), 127.9 (d, Ar), 108.0 (s, CCH_3), 66.5 (t, C-1), 64.6 (t, OCH_2CH_2), 37.9 (t, C-2), 24.3 (q, CCH_3), 21.6 (q, ArCH_3).

8.3.4 2-(2-Iodethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (32)

Eine Suspension von 17.0 g (59.4 mmol, 1.0 Äquiv.) des Tosylates **31**, 13.3 g (89 mmol, 1.5 Äquiv.) NaI und 7.50 g (89.0 mmol, 1.5 Äquiv.) NaHCO_3 in 130 mL trockenem Aceton wurde bei 50 °C 24 h gerührt. Dann wurde das Aceton unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Wasser/DE aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 10%iger Natriumthiosulfatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels wurden 13.4 g des Iodids **32** als Rohprodukt in 80%iger Reinheit (^1H -NMR), entsprechend 10.7 g (55.4 mmol, 74%) reinem **32**, als gelbliches Öl erhalten.

**Charakterisierung:**

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.87-3.99 (m, 4 H, OCH_2CH_2), 3.17-3.21 (m, 2 H, CH_2I), 2.26-2.35 (m, 2 H, CH_2C), 1.31 (s, 3 H, CCH_3).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 109.7 (s, CCH_3), 64.8 (t, OCH_2CH_2), 44.2 (t, CH_2C), 23.7 (q, CCH_3), -2.5 (t, CH_2I).

8.3.5 2-(3-Butinyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**33**)

Zu einer gerührten Suspension von 1.21 g (13.1 mmol, 1.5 Äquiv.) Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex in 10 mL DMSO wurde bei 5 °C das Tosylat **31** getropft und 2 h gerührt. Die dunkelgrüne Suspension wurde auf 40 mL Eiswasser gegeben und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Destillation (1.5 mbar, 39-43 °C) gereinigt, so dass 910 mg (6.5 mmol, 74%) des Alkins **33** erhalten wurden.

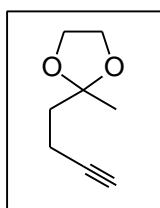
Die Darstellung von **33** aus Iodid **32** erfolgte analog zur oben beschriebenen Synthese.

Ansatz: 10.7 g (44.2 mmol) **32**.

Ausbeute 3.88 g (27.6 mmol, 63%) **33**.

Alternativ wurde **33** aus 5-Hexin-2-on (**39**) dargestellt:

Keton **39** (7.50 g, 78.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde mit 8.70 mL (156 mmol, 2.0 Äquiv.) Ethylenglykol und 7.00 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 40 mL Chloroform gelöst und 20 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die organische Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, und das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Destillation (s.o.) und anschließende SC (PE/DE: 10/1). Es wurden 8.00 g (57.1 mmol, 73%) des Alkins **33** erhalten.



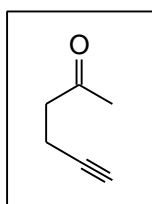
Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.92-3.97 (m, 4 H, OCH_2CH_2), 2.24-2.30 (m, 2 H, CCH_2), 1.88-1.97 (m, 3 H, $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2$), 1.33 (s, 3 H, CCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 108.9 (s, CCH_3), 84.3 (d, $\text{HC}\equiv$), 67.9 (s, $\text{C}\equiv$), 64.7 (t, OCH_2CH_2), 37.9 (t, CH_2C), 23.8 (q, CH_3), 13.2 (t, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$).

8.3.6 5-Hexin-2-on (39)

Unter Stickstoff wurden 27.5 g (273 mmol, 1.1 Äquiv.) Acetylaceton (**38**), 29.5 g (250 mmol, 1.0 Äquiv.) frisch destilliertes Propargylbromid und 38 g (275 mmol, 1.1 Äquiv.) K_2CO_3 in 100 mL trockenem Ethanol 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillation von 60 mL Ethanol wurde das gelbe Reaktionsgemisch mit 300 mL Eiswasser hydrolysiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lsg gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Destillation (20 mbar, 62-65 °C) gereinigt. Es wurden 13.2 g (135 mmol, 55%) des Hexinons **39** als farbloses Öl erhalten.



Charakterisierung:

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.70 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H-3), 2.45 (dt, J = 2.6, 7.5 Hz, 2 H, H-4), 2.18 (s, 3 H, H-1), 1.97 (t, J = 2.6 Hz, 1 H, H-6).

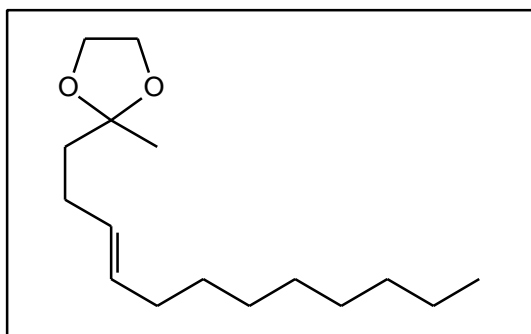
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 206.1 (s, C-2), 82.9 (s, C-5), 68.6 (d, C-6), 42.1 (t, C-3), 29.7 (q, C-1), 12.8 (t, C-4).

MS (70 eV): m/z (%) = 125 (28), 95 (3), 87 (100), 81 (11), 53 (20), 43 (63).

8.3.7 (*E*)-2-(3-Dodecynyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (*E*-41)

Eine gerührte Lösung von 12.8 g (91.0 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(3-Butinyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**33**) in 120 mL trockenem THF wurde bei -40 °C mit 68 mL (109 mmol, 1.2 Äquiv.) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan deprotoniert. Nach zweistündigem Rühren wurde die braune Reaktionslösung auf 0 °C erwärmt und weitere 30 min gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C eine Lösung von 22.7 mL (125 mmol, 1.4 Äquiv.) Iodoctan in 180 mL DMPU zugetropft und erneut 30 min gerührt. Die gelbe Suspension wurde mit 300 mL Eiswasser hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden 28.4 g 2-(3-Dodecynyl)-

2-methyl-1,3-dioxolan (**34**) als Rohprodukt erhalten. Ohne weitere Aufreinigung wurde das Rohprodukt in 20 mL *t*-Butanol gelöst und bei -60 °C zu einer seit 30 min gerührten Lösung von 3.49 g (504 mmol, 5.5 Äquiv.) Lithium in flüssigem Ammoniak getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei -35 °C gerührt, wobei ein auf -60 °C gekühlter Trockeneiskühler das Verdampfen des Ammoniaks verhinderte. Der Reaktionsabbruch erfolgte durch Zugabe von festem NH₄Cl. Anschließend wurde nach Entfernen des Kühlers das Ammoniak über Nacht abgedampft. Der Rückstand wurde in 200 mL DE und 100 mL Wasser aufgenommen, und die organische Phase wurde zweimal mit 2 M HCl-Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (PE/DE: 20/1) gereinigt. Es wurden 20.3 g (80.0 mmol, 88%) des (*E*)-Alkens **E-41** als farbloses Öl in einem *dr* von 100/0 erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.32 (PE/DE: 10/1)

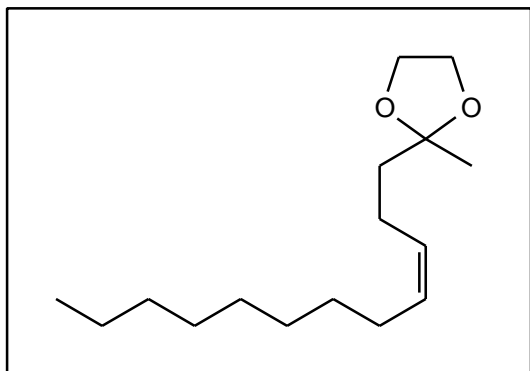
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.31-5.51 (m, 2 H, CH=CH), 3.86-4.00 (m, 4 H, OCH₂CH₂), 2.04-2.13 (m, 2 H), 1.91-1.97 (m, 2 H), 1.65-1.73 (m, 2 H), 1.31 (s, 3 H, CCH₃), 1.21-1.59 (m, 12 H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 130.4 (d, CH=), 129.5 (d, CH=), 109.8 (s, CCH₃), 64.6 (t, OCH₂CH₂), 39.0 (t), 32.5 (t), 31.8 (t), 29.5 (t), 29.4 (t), 29.2 (t), 29.1 (t), 27.1 (t), 23.8 (q, CCH₃), 22.6 (t), 14.0 (q, CH₂CH₃).

8.3.8 (*Z*)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**Z-41**)

Eine Lösung von 6.00 g (23.8 mmol, 1.0 Äquiv.) zuvor über Kieselgel filtriertem Alkin **34** (s. 8.3.7) wurde in 80 mL Ethanol gelöst und mit 5 g *Lindlar*-Katalysator versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck gerührt

und anschließend über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Es wurden 5.81 g (22.8 mmol, 96%) des (Z)-Alkens **Z-41** als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 95/5 erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.60 (PE/DE: 5/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.33-5.38 (m, 2 H, CH=CH), 3.94-3.96 (m, 4 H, OCH₂CH₂), 2.02-2.18 (m, 4 H, CH₂CH=CHCH₂), 1.64-1.72 (m, 2 H, CH₂C), 1.33 (s, 3 H, CCH₃), 1.27 (m, 12 H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 130.2 (d, CH=), 129.0 (d, CH=), 109.8 (s, CCH₃), 64.6 (t, OCH₂CH₂), 39.0 (t), 31.8 (t), 29.7 (t), 29.5 (t), 29.3 (t), 29.1 (t), 27.1 (t), 23.8 (q, CCH₃), 22.6 (t), 14.0 (q, CH₂CH₃).

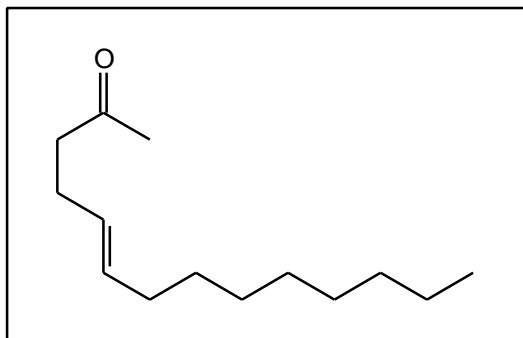
MS (70 eV): m/z (%) = 254 (1, M⁺), 239 (7), 141 (3), 87 (100), 43 (16).

Elementaranalyse: C₁₆H₃₀O₄ (254.41): ber. C 75.54, H 11.89; gef. C 75.69, H 12.04.

8.3.9 5-Tetradecen-2-on (25)

Eine Emulsion von 1.45 g (5.69 mmol, 1.0 Äquiv.) (*E*)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**E-41**) in 12 mL 2 N HCl (24.0 mmol, 4.2 Äquiv.), 10 mL THF und 5 mL Methanol wurde 5 h bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit K₂CO₃ neutralisiert, mit Wasser verdünnt und zweimal mit DE und zweimal mit EA extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 25/1)

gereinigt. Es wurden 1.01 g (4.80 mmol, 84%) (*E*)-5-Tetradecen-2-on (***E*-25**) als farbloses Öl erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.31 (PE/DE: 10/1)

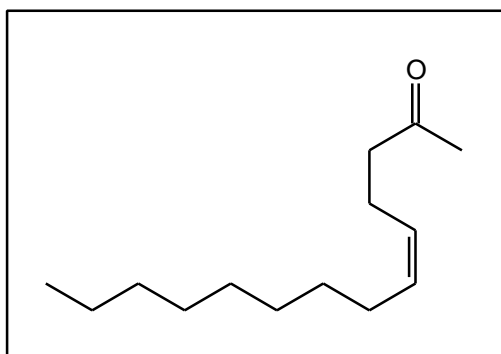
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.29-5.52 (m, 2 H, H-5, H-6), 2.48 (t, J = 7.1 Hz, 2 H, H-3) 2.17-2.21 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H, H-1), 1.91-1.97 (m, 2 H), 1.25 (m, 12 H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3 H, H-14).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 208.5 (s, C-2), 131.6 (d, C-5), 129.0 (d, C-6), 43.6 (t), 32.5 (t), 31.8 (t), 29.9 (q, C-1), 29.4 (t), 29.2 (t), 29.1 (t), 26.8 (t), 22.6 (t), 14.1 (q, C-14).

Die Darstellung von (*Z*)-5-Tetradecen-2-on (***Z*-25**) erfolgte analog zu oben beschriebener Synthese.

Ansatz: 3.29 g (13.0 mmol) (*Z*)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (***Z*-41**).

Ausbeute: 2.30 g (10.9 mmol, 84%) ***Z*-25**.



Charakterisierung:

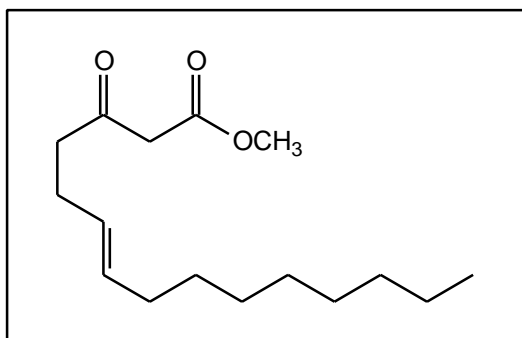
R_f-Wert: 0.31 (PE/DE: 10/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.23-5.46 (m, 2 H, H-5, H-6), 2.44-2.52 (m, 2 H), 2.29-2.35 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H, H-1), 1.98-2.05 (m, 2 H), 1.27 (m, 12 H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3 H, H-14).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 208.4 (s, C-2), 131.3 (d, C-5), 127.5 (d, C-6), 43.6 (t), 31.9 (t), 29.9 (q, C-1), 29.6 (t), 29.5 (t), 29.3 (t), 27.2 (t), 22.6 (t), 21.7 (t), 14.1 (q, C-14).

8.3.10 3-Oxo-6-pentadecensäuremethylester (24)

Eine mit trockenem Pentan gewaschene 65%ige Dispersion von NaH in Mineralöl (428 mg, 10.7 mmol, 2.5 Äquiv.) wurde unter Stickstoff in 3 mL trockenem THF suspendiert und bei 0 °C mit 10 μ L Methanol versetzt. Dann wurden 1.07 g (11.9 mmol, 2.8 Äquiv.) Dimethylcarbonat in 1 mL trockenem THF gelöst und zugetropft, bevor das Reaktionsgemisch auf 70 °C erwärmt wurde. Anschließend wurde in 1 mL trockenem THF gelöstes *E*-**25** (900 mg, 4.28 mmol, 1.0 Äquiv.) zugetropft und das Reaktionsgemisch 4 h bei 70 °C gerührt. Nach Zugabe von 2 mL DE, 1 mL Wasser und 4 mL 2 N HCl wurde die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. und gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und das Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 18/1) gereinigt. Es wurden 950 mg (3.54 mmol, 83%) des (*E*)-3-Oxo-6-pentadecensäuremethylesters *E*-**24** zusammen mit seinem Regioisomer (*E*)-2-Acetyl-4-tridecensäuremethylester *E*-**42** in einem Verhältnis von *E*-**24**/*E*-**42**: 2.6/1 als farbloses Öl erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.23 (PE/DE: 10/1)

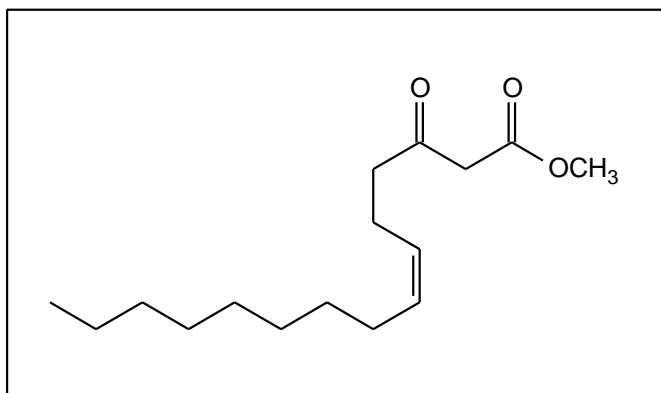
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.27-5.55 (m, 2 H, H-6, H-7), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 3.45 (s, 2 H, H-2), 2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, H-4), 2.26-2.32 (m, 2 H), 1.91-1.97 (m, 2 H), 1.26 (m, 12 H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 3 H, H-14).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 202.0 (s, C-3), 167.5 (s, C-1), 131.9 (d, C-7), 127.6 (d, C-6), 52.2 (q, OCH₃), 49.0 (t, C-2), 42.8 (t), 32.4 (t), 31.8 (t), 29.4 (t), 29.4 (t), 29.2 (t), 29.1 (t), 26.4 (t), 22.6 (t), 14.0 (q, C-15).

Die Darstellung von (Z)-3-Oxo-6-pentadecensäuremethylester **Z-24** erfolgte analog zur oben beschriebenen Synthese.

Ansatz: 1.24 g (5.89 mmol) **Z-25**.

Ausbeute: 1.36 g (5.07 mmol, 86%) in einem Regioisomerenverhältnis von **Z-24**/**Z-42**: 2.5/1.

**Charakterisierung:**

R_f-Wert: 0.23 (PE/DE: 10/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.23-5.50 (m, 2 H, H-6, H-7), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 3.46 (s, 2 H, H-2), 2.59 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, H-4), 2.28-2.38 (m, 2 H), 1.98-2.04 (m, 2 H), 1.27 (m, 12 H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3 H, H-14).

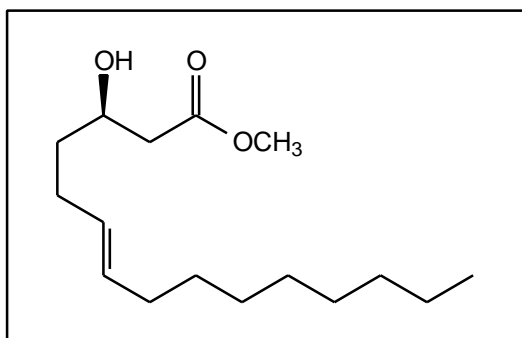
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 202.1 (s, C-3), 131.6 (d, C-7), 127.0 (d, C-6), 52.2 (q, OCH_3), 49.0 (t, C-2), 42.9 (t), 31.8 (t), 29.5 (t), 29.4 (t), 29.2 (t), 27.2 (t), 27.1 (t), 22.6 (t), 14.0 (q, C-15).

8.3.11 (3*R*,6*E*)-3-Hydroxy-6-pentadecensäuremethylester (*E*-23a)

Zunächst wurde der für die Hydrierung benötigte Katalysator $[\text{NH}_2\text{Et}_2]^+[\{\text{RuCl}(\text{BINAP})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]^-$ wie folgt hergestellt:

In einem Wheaton vial wurden unter Stickstoff 20 mg Dichlorocycloocta-1,5-dien-ruthenium(II)polymer, 50 mg (80.3 μmol) (*R*)-BINAP und 140 μL (1.0 mmol) Triethylamin in 2.5 mL trockenem Toluol suspendiert und bei 135 °C 4 h erhitzt. Die rote klare Lösung wurde in einen 50 mL Schlenkkolben überführt und das Toluol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 5 mL trockenem THF aufgenommen und in 5 Portionen unter Stickstoff für den weiteren Gebrauch aufbewahrt.

Von der hergestellten (*R*)-Ru(II)-Katalysatorlösung wurde 1 mL (entspricht 16 μmol chiraalem BINAP-Liganden) mit 140 mg (522 μmol) des ungesättigten (*E*)- β -Ketoesters *E*-24 in 2 mL Methanol gelöst und im Autoklaven bei 35 bar und 80 °C 23 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (PE/ DE: 5/1 mit Gradienten bis 1/1) gereinigt. Es wurden 120 mg eines 2/1 Gemisches aus (3*R*,6*E*)-3-Hydroxy-6-pentadecensäuremethylester (*E*-23a) (296 μmol , 57%) und (*R*)-3-Hydroxypentadecensäuremethylester *E*-43a als farbloses Öl gewonnen.



Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.32 (PE/DE: 5/1)

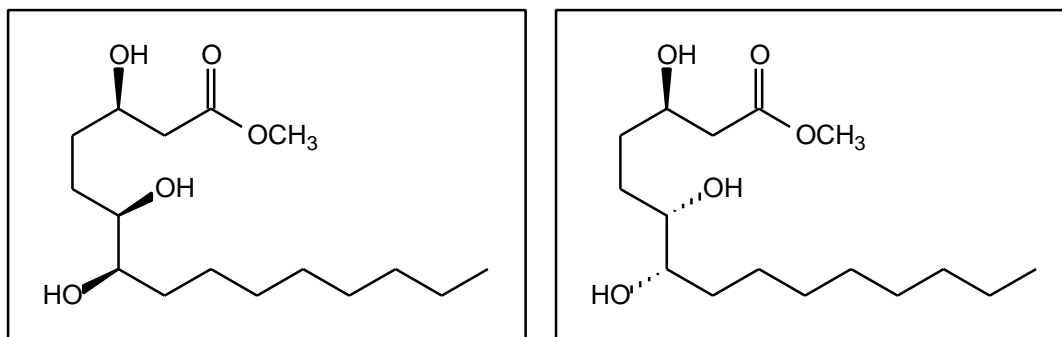
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 5.31-5.53 (m, 2 H, H-6, H-7), 3.97-4.07 (m, 1 H, H-3), 3.70 (s, 3 H, OCH_3), 3.11 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, OH), 2.42 (m, 2 H), 1.95-2.21 (m, 4 H), 1.26-1.69 (m, 14 H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3 H, H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 173.2 (s, C-1), 131.2 (d, C-7), 129.1 (d, C-6), 67.4 (d, C-3), 51.6 (q, OCH_3), 41.1 (t), 36.3 (t), 32.5 (t), 31.8 (t), 29.5 (t), 29.4 (t), 29.2 (t), 29.1 (t), 28.5 (t), 22.6 (t), 14.0 (q, C-15).

Alle nachfolgenden Versuche, ungesättigte β -Ketoester zu hydrieren, ergaben die gesättigten β -Hydroxyester **43**.

8.3.12 3,6,7-Trihydroxypentadecansäuremethylester (**44**)

In einem Lösungsmittelgemisch aus 4 mL *t*-Butanol, 1 mL THF und 0.3 mL Wasser wurden 264 mg (0.974 mmol, 1.0 Äquiv.) (3*R*,6*E*)-3-Hydroxy-6-pentadecensäuremethylester (**E-23a**) gelöst und nacheinander bei RT mit 126 mg (1.07 mmol, 1.0 Äquiv.) NMO und mit 0.25 μL (5.85 μmol , 0.006 Äquiv.) einer 8%igen Lösung von OsO_4 in Wasser versetzt. Nach zweistündigem Rühren wurden 10 mg NaHSO_3 und 120 mg $\text{MgO}\cdot\text{SiO}_2$ in 0.8 mL Wasser zugetropft und das Reaktionsgemisch filtriert. Das Filtrat wurde mit 0.5 M H_2SO_4 auf pH 2 gebracht, mit festem NaCl gesättigt und anschließend mit EA extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch SC (EA/DCM: 2/1) gereinigt. Es wurden 280 mg (0.92 mmol, 94%) eines 1/1 Diastereomerengemisches des (3*R*,6*RS*,7*RS*)-3,6,7-Trihydroxypentadecansäuremethylesters **44aa/ba** als weißer Feststoff erhalten.



Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.20 (EA/DCM: 2/1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.05-4.15 (m, 2 H, H-3, H-3^{*}), 3.71 (s, 6 H, OCH_3 , OCH_3^*), 3.40-3.42 (m, 4 H, H-6, H-7, H-6^{*}, H-7^{*}), 2.49 (d, J = 6.4 Hz, 4 H, H-2, H-2^{*}), 1.28-1.67 (m, 36 H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 6 H, H-14, H-14^{*}).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

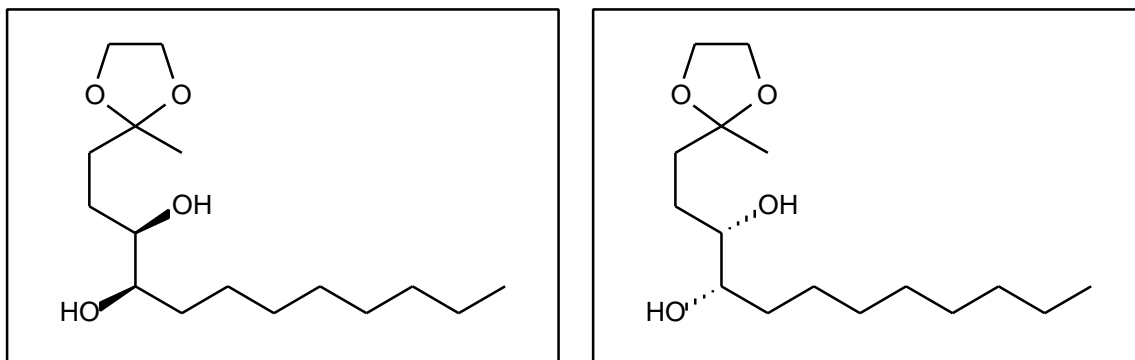
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.3 (s), 173.2 (s), 74.6 (d), 74.4 (d), 74.3 (d), 74.1 (d), 68.2 (d), 68.0 (d), 51.8 (q), 41.4 (t), 41.2 (t), 33.6 (t), 33.4 (t), 33.0 (t), 32.5 (t), 31.8 (t), 30.0 (t), 29.7 (t), 29.5 (t), 29.5 (t), 29.2 (t), 25.7 (t), 25.7 (t), 22.6 (t), 14.0 (q).

8.3.13 2-(3,4-Dihydroxydodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (49)

Die Darstellung der racemischen 2-(3,4-Dihydroxydodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolane (**49a/b**) bzw. **49c/d** erfolgte wie unter 8.3.12 beschrieben.

Ansatz: 300 mg (1.18 mmol) (*E*)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (*E*-**41**).

Ausbeute: 330 mg (1.17 mmol, 97%) **49a/b**.



Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.59 (EA/DCM: 2/1)

Schmelzpunkt: 32 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.94-3.97 (m, 4 H, OCH_2CH_2), 3.39 (m, 2 H, CHOH), 3.34 (bs, 1 H, OH), 1.34 (s, 3 H, CCH_3), 1.27-2.05 (m, 19 H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 110.0 (s, CCH_3), 74.6 (d, CHOH), 74.3 (d, CHOH), 64.6 (t, OCH_2CH_2), 64.4 (t, OCH_2CH_2), 35.1 (t), 33.5 (t), 31.8 (t), 29.7 (t), 29.5 (t), 29.2 (t), 27.8 (t), 25.6 (t), 23.7 (q, CCH_3), 22.6 (t), 14.1 (q, CH_2CH_3).

MS (70 eV): m/z (%) = 237 (2), 155 (2), 145 (17), 95 (50), 87 (78), 80 (100), 79 (33), 57 (16), 55 (15), 43 (34).

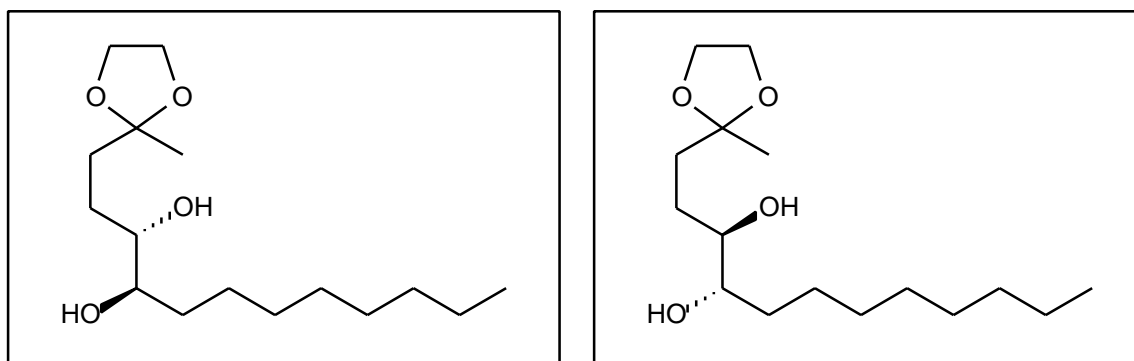
Enantiomerenreines (3'*R*,4'*R*)-2-(3,4-Dihydroxydodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**49a**) wurde wie folgt dargestellt:

In 24 mL eines 1/1 Gemisches von *t*-Butanol und Wasser wurden 3.20 g AD-mix β gelöst und dann bei 0 °C 620 mg (2.24 mmol, 1.0 Äquiv.) (*E*)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**E-41**) zugefügt. Es wurde 24 h bei 0 °C gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 3 g Na_2SO_3 abgebrochen. Nach 30 min wurde das braune Reaktionsgemisch dreimal mit EA extrahiert, mit 2 N KOH-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch SC (EA/DCM: 2/1) gereinigt. Es wurden 600 mg (2.08 mmol, 93%) (3'*R*,4'*R*)-2-(3,4-Dihydroxydodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**49a**) als weißer Feststoff erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ (**49a**) = 27.6 (c = 0.34, DCM).

Ansatz: 3.70 g (14.5 mmol) (*Z*)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**Z-41**) (Darstellung s. 8.3.12).

Ausbeute: 3.77 g (13.1 mmol, 90%) des racemischen Gemisches **49c/d**.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.57 (EA/DCM: 2/1)

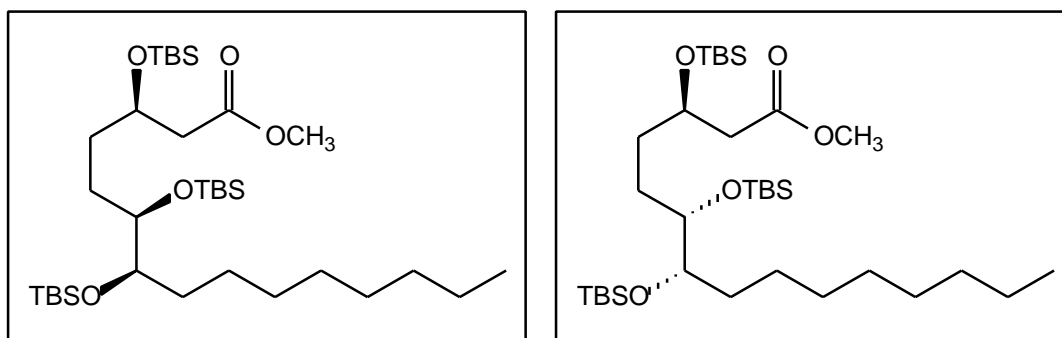
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.92-3.89 (m, 4 H, OCH₂CH₂), 3.46-3.51 (m, 2 H, CHOH), 3.15 (bs, 1 H, OH), 2.59 (bs, 1 H, OH), 1.80-1.87 (m, 1 H, CH₂C), 1.65-1.73 (m, 1 H, CH₂C), 1.42-1.53 (m, 2 H, CH₂CH₂C), 1.35-1.38 (m, 2 H, CH₂C₇H₁₅), 1.27 (s, 3 H, CCH₃), 1.20-1.21 (m, 12 H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3 H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 110.0 (s, CCH₃), 74.6 (d, CHOH), 74.5 (d, CHOH), 64.5 (t, OCH₂CH₂), 64.5 (t, OCH₂CH₂), 35.5 (t, CH₂C), 31.8 (t), 31.6 (t, CH₂C₇H₁₅), 29.6 (t), 29.5 (t), 29.2 (t), 26.0 (t, CH₂C₆H₁₃), 25.1 (t), 23.7 (q, CCH₃), 22.6 (t), 14.0 (q, CH₂CH₃).

Aus 1.97 g (7.74 mmol) (Z)-2-(3-Dodecenyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**Z-41**), 10.6 g AD-mix β und 735 mg (7.74 mmol) Methansulfonamid wurden wie oben beschrieben 1.70 g (5.89 mmol, 76%) eines 2.7/1 Enantiomerengemisches von (3'*RS*,4'*SR*)-2-(3,4-Dihydroxydodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**49c/d**) erhalten.

8.3.14 3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecansäuremethylester (45)

Von dem 1/1 Diastereomerengemisch aus (3*R*,6*RS*,7*RS*)-3,6,7-Trihydroxypentadecansäuremethylester (**44aa/ba**) wurden 180 mg (0.591 mmol, 1.0 Äquiv.) in 3 mL trockenem DCM gelöst und bei 0 °C nacheinander mit 300 μ L (2.13 mmol, 1.2 Äquiv.) Triethylamin, 490 μ L (2.13 mmol, 1.2 Äquiv.) Trifluormethansulfonsäure-*t*-butyldimethylsilylester und einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Die anfangs farblose Lösung wurde 2 h bei RT gerührt. Danach wurde die braune Reaktionslösung mit DCM verdünnt und nacheinander mit 10%iger NH₄Cl-Lösung und mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 50/1, mit Wasser gesättigt) gereinigt. Es wurden 340 mg (0.551 mmol, 94%) eines 1/1 Diastereomerengemisches der (3*R*,6*RS*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecansäuremethylester (**45aa/ba**) als farbloses Öl erhalten.

**Charakterisierung:**

R_f-Wert: 0.59 (PE/DE: 25/1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.08-4.11 (m, 2 H, H-3, H-3^{*}), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 3.62 (s, 3 H, OCH₃^{*}), 3.42-3.50 (m, 4 H, H-6, H-7, H-6^{*}, H-7^{*}), 2.40-2.43 (m, 4 H, H-2, H-2^{*}), 1.65-1.69 (m, 4 H), 1.47-1.60 (m, 4 H), 1.42-1.43 (m, 4 H), 1.17-1.32 (m, 24 H), 0.83-0.86 (m, 60 H, H-15, H-15^{*}, C(CH₃)₃, C(CH₃)₃^{*}), -0.01-0.03 (m, 36 H, SiCH₃, SiCH₃^{*}).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.4 (s, C-1^{*}), 172.3 (s, C-1), 75.8 (d, C-6), 75.7 (d, C-6^{*}), 75.3 (d, C-7^{*}), 70.0 (d, C-3), 69.9 (d, C-3^{*}), 51.4 (q, OCH₃), 42.7 (t, C-4), 42.3 (t, C-4^{*}), 35.3 (t, C-2^{*}), 35.3 (t, C-2), 31.9 (t, C-5^{*}), 29.9 (t^{*}), 29.7 (t^{*}), 29.5 (t^{*}), 29.3 (t^{*}), 26.6 (t), 26.6 (t^{*}), 25.8-26.0 (6×q, C(CH₃)₃), 25.6 (t), 22.7 (t^{*}), 18.0 (s, C(CH₃)₃), 18.0 (s, C(CH₃)₃^{*}), 14.1 (q, C-15^{*}), -5.0-0.0 (9×q, SiCH₃).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Resonanzen gehören zum (3*R*,6*R*,7*R*)-Isomer **45aa**.

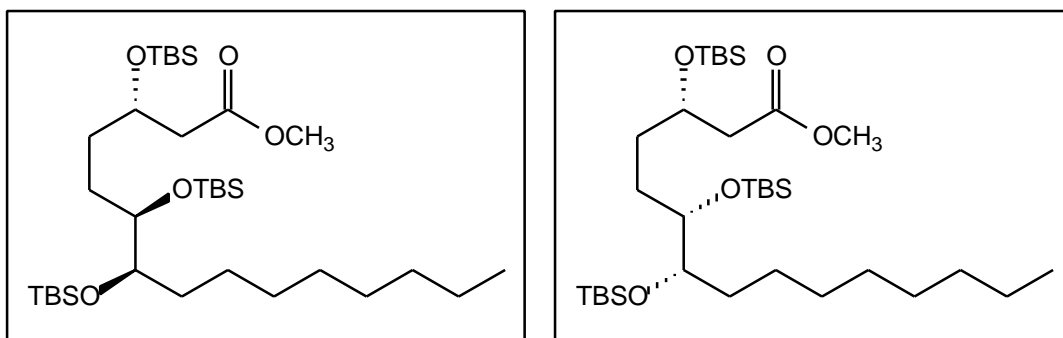
MS (70 eV): m/z (%) = 631 (1), 589 (8), 557 (7), 483 (2), 457 (13), 389 (4), 383 (5), 357 (8), 331 (7), 257 (100), 159 (12), 147 (25), 115 (8), 89 (12), 75 (10), 73 (48).

Elementaranalyse: C₃₄H₇₄O₅Si₃ (647.22): ber. C 63.10, H 11.52; gef. C 63.29, H 11.48.

Alternativ wurden die 3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecansäuremethylester (**45**) nach oben beschriebener Synthese durch Silylierung der 6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxypentadecansäuremethylester (**48**) hergestellt.

Ansatz: 280 mg (0.525 mmol) eines 1/1 Diastereomerengemisches aus **48ab/bb**.

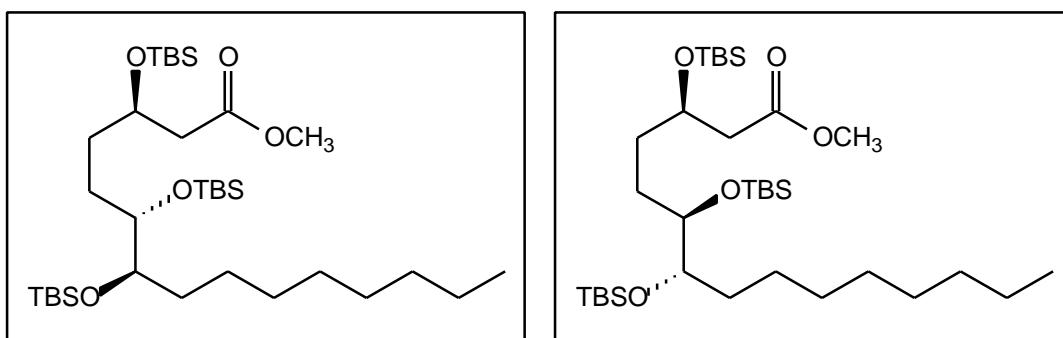
Ausbeute: 334 mg (0.516 mmol, 98%) des 1/1 Diastereomerengemisches von **45ab/bb** als gelbliches Öl.



Nach Silylierung von 360 mg (0.675 mmol) (6*R*,7*R*)-6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-(3*S*)-hydroxypentadecansäuremethylester (**48ab**) bzw. nach Silylierung von 650 mg (1.22 mmol) des (3*R*,6*R*,7*R*)-Isomers **48aa** wurden 120 mg (0.185 mmol, 27%) **45ab** bzw. 646 mg (1.00 mmol, 82%) **45aa** als einzelne Isomere erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ (**45aa**) = 15.0 ($c = 5.06$, DE).

Der Umsatz von 320 mg (0.600 mmol) eines 1/1 Diastereomerengemisches von (3*R*,6*SR*,7*RS*)-6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxypentadecansäuremethylester (**48ca/da**) ergab 280 mg (0.433 mmol, 72%) des 1/1 Gemisches von (3*R*,6*SR*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecansäuremethylester (**45ca/da**).



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.31 (PE/DE: 50/1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 4.06-4.12 (m, 2 H, H-3, H-3^{*}), 3.61 (s, 3 H, OCH_3), 3.62 (s, 3 H, OCH_3^*), 3.50 (m, 4 H, H-6, H-7, H-6^{*}, H-7^{*}), 1.13-1.57 (m, 36 H), 0.81-0.85 (m, 60 H, H-14, H-14^{*}, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), -0.02-0.02 (m, 36 H, SiCH_3 , SiCH_3^*).

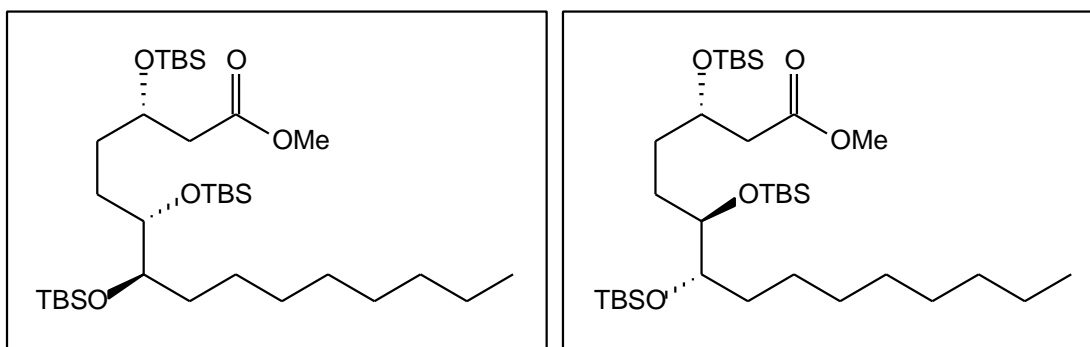
Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.0 (s, C-1, C-1^{*}), 76.4 (d, C-6, C-6^{*}), 76.2 (d, C-7), 76.1 (d, C-7^{*}), 69.9 (d, C-3), 69.7 (d, C-3^{*}), 51.2 (q, OCH_3), 42.7 (t, C-4), 42.4 (t, C-4^{*}), 34.1 (t^{*}), 33.9 (t), 33.6 (t), 33.4 (t^{*}), 31.8 (t), 29.9 (t), 29.7 (t), 29.5 (t), 29.2 (t), 28.2 (t), 28.1 (t), 26.0 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.5 (t), 22.6 (t), 18.0-18.2 (3 \times s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.0 (q, C-15), -4.9-(-3.0) (6 \times q, SiCH_3).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Resonanzen gehören zum (3*R*,6*S*,7*R*)-Isomer **45ca**.

MS (70 eV): m/z (%) = 631 (1), 589 (7), 557 (7), 483 (1), 457 (13), 389 (4), 383 (5), 357 (10), 331 (8), 257 (100), 159 (14), 147 (44), 115 (8), 89 (16), 75 (13), 73 (60).

Die Silylierung von 300 mg (0.563 mmol) eines 1/1 Diastereomerengemisches von **48cb/db** lieferte 350 mg (0.541 mmol, 96%) des entsprechenden 1/1 Produktgemisches **45cb/db**.



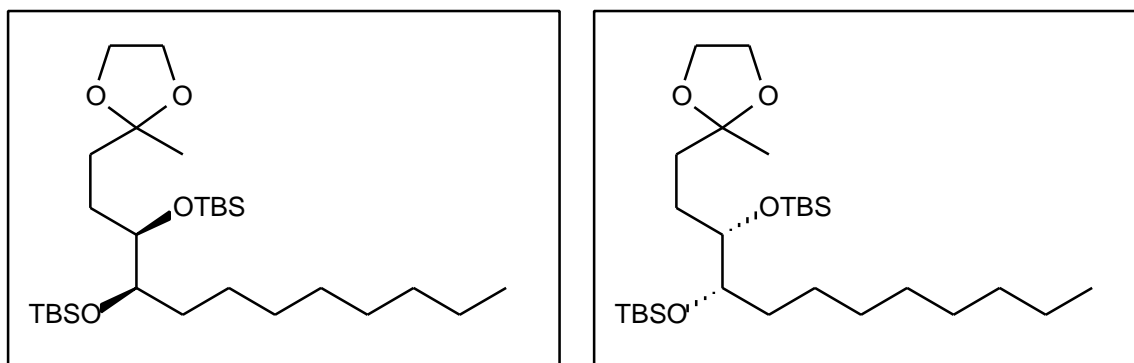
Ebenso wurden 2.7/1 Diastereomerengemische von **48ca/da** (161 mg, 0.303 mmol) bzw. **48cb/db** (260 mg 0.488 mmol) silyliert, und die entsprechenden 2.7/1 Produktgemische **45ca/da** wurden in 41%iger (80mg, 0.124 mmol) bzw. **45cb/db** in 94%iger (300 mg, 0.463 mmol) Ausbeute als farblose Öle erhalten.

8.3.15 2-[3,4-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)dodecyl]-2-methyl-1,3-dioxolan (**46**)

Die Darstellung erfolgte wie unter 8.3.14 beschrieben.

Ansatz: 375 mg (1.18 mmol) eines racemischen Gemisches von (3'*RS*,4'*RS*)-2-(3,4-Dihydroxydodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**49a/b**).

Ausbeute nach SC (PE/DE 30/1): 580 mg (1.12 mmol, 95%) des Racemats **46a/b** als farbloses Öl.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.31 (PE/DE: 25/1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.83-3.94 (m, 4 H, OCH₂CH₂), 3.44-3.51 (m, 2 H, CHOSi), 1.67-1.82 (m, 2 H, CH₂CHOSi), 1.53-1.60 (m, 1 H), 1.37-1.47 (m, 2 H), 1.28 (s, 3 H, CCH₃), 1.19-1.35 (m, 13 H), 0.82-0.86 (m, 21 H, CH₂CH₃, SiC(CH₃)₃), 0.00-0.01 (m, 12 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 110.2 (s, CCH₃), 75.8 (d, CHOSi), 75.4 (d, CHOSi), 64.5 (t, OCH₂CH₂), 36.4 (t), 31.9 (t), 29.8 (t), 29.7 (t), 29.5 (t), 29.3 (t), 26.6 (t), 25.8 (q, SiC(CH₃)₃), 24.9 (t), 23.7 (q, CCH₃), 22.7 (t), 18.0 (s, SiC(CH₃)₃), 18.0 (s, SiC(CH₃)₃), 14.1 (q, CH₂CH₃), -4.6-(-4.1) (4×q, SiCH₃).

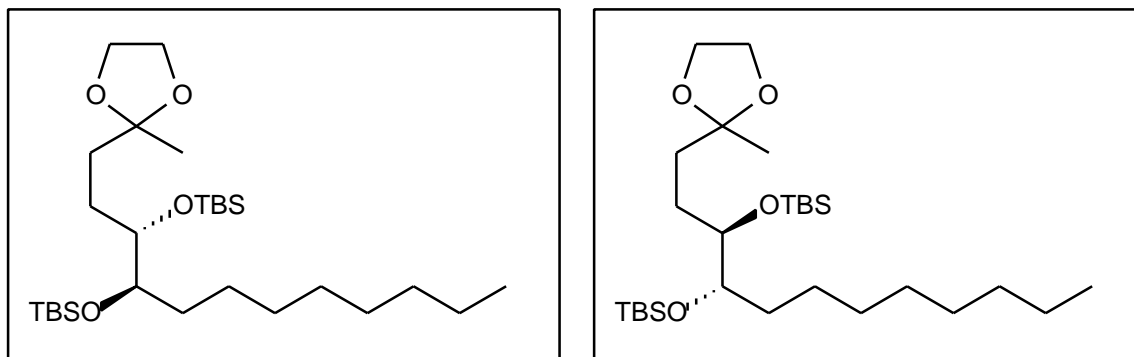
MS (70 eV): m/z (%) = 501 (1), 459 (1), 397 (5), 358 (9), 357 (28), 342 (16), 341 (58), 323 (5), 283 (12), 260 (20), 259 (100), 257 (48), 209 (10), 149 (13), 147 (21), 127 (45), 115 (11), 87 (26), 75 (16), 73 (45).

Elementaranalyse: C₂₈H₆₀O₄Si₂ (516.96): ber. C 65.06, H 11.70; gef. C 64.94, H 11.98.

Der Umsatz von 1.70 g (5.89 mmol) enantiomerenreinem **49a** ergab 2.73 g (5.28 mmol, 90%) des silylierten Produktes **46a**.

$[\alpha]_D^{20}$ (**46a**) = 38.2 (c = 2.60, DE).

Das racemische Gemisch (3.77 g, 13.1 mmol) (3'*SR*,4'*RS*)-2-(3,4-Dihydroxydodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**49c/d**) ergab nach Silylierung und SC (PE/DE 25/1) 5.95 g (11.5 mmol, 89%) des Racemats **46c/d** als farbloses Öl.



Charakterisierung:

R_F-Wert: 0.30 (PE/DE: 25/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.84-3.85 (m, 4 H, OCH₂CH₂), 3.50 (m, 2 H, CHOSi), 1.19-1.72 (m, 18 H), 1.24 (s, 3 H, CCH₃), 0.79-0.82 (m, 21 H, CH₂CH₃, SiC(CH₃)₃), 0.00-(-0.07) (m, 12 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 110.2 (s, CCH₃), 75.9 (d, CHOSi), 75.7 (d, CHOSi), 64.6 (t, OCH₂CH₂), 64.5 (t, OCH₂CH₂), 34.8 (t), 33.3 (t), 31.8 (t), 29.9 (t), 29.6 (t), 29.3 (t), 27.3 (t), 26.0 (q, SiC(CH₃)₃), 25.3 (t), 23.7 (q, CCH₃), 22.6 (t), 18.2 (s, SiC(CH₃)₃), 14.1 (q, CH₂CH₃), -4.5-3.0 (3×q, SiCH₃).

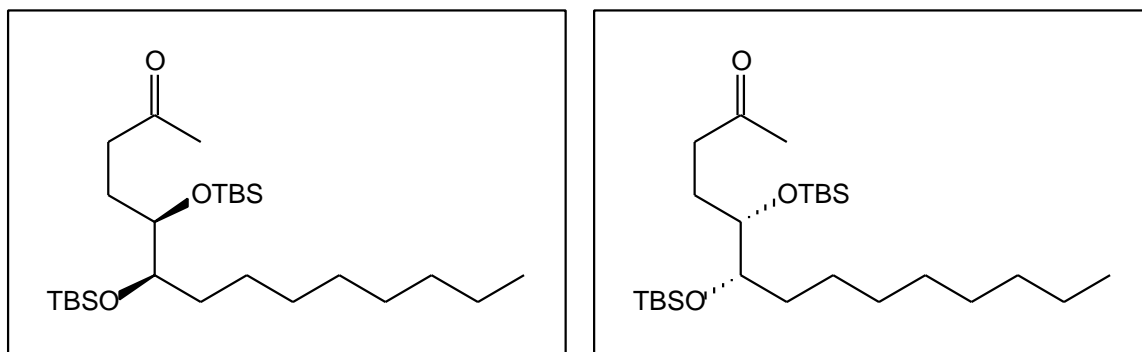
MS (70 eV): m/z (%) = 501 (2), 459 (4), 397 (18), 359 (10), 358 (27), 357 (86), 342 (8), 341 (27), 283 (13), 260 (21), 259 (100), 257 (42), 149 (21), 147 (49), 133 (14), 127 (46), 115 (14), 87 (39), 75 (19), 73 (52), 43 (11).

Der Umsatz von 2.52 g (8.74 mmol) eines 2.7/1 Enantiomerengemisches **49c/d** ergab 2.87 g (5.55 mmol, 64%) des silylierten 2.7/1 Gemisches **46c/d**.

8.3.16 5,6-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-tetradecanon (**51**)

Eine Suspension von 5.40 g (10.4 mmol, 1.0 Äquiv.) eines racemischen Gemisches von (3'*RS*,4'*RS*)-2-[3,4-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)dodecyl]-2-methyl-1,3-dioxolan (**46a/b**),

6.70 g (18.0 mmol, 1.7 Äquiv.) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und 290 mg (1.94 mmol, 0.2 Äquiv.) NaI in 60 mL Acetonitril wurde 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde gekühlt, mit DE verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 30/1) gereinigt. Es wurden 760 mg (1.61 mmol, 15%) eines racemischen Gemisches von (5*RS*,6*RS*)-5,6-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-tetradecanon **51a/b** als farbloses Öl erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.35 (PE/DE: 20/1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.47-3.51 (m, 2 H, H-5, H-6), 2.51 (ddd, J = 5.0 Hz, 10.0 Hz, 15.2 Hz, 1 H, H-3), 2.34 (ddd, J = 6.2 Hz, 9.5 Hz, 16.4 Hz, 1 H, H-3), 2.09 (s, 3 H, H-1), 1.84-1.93 (m, 1 H, H-4), 1.40-1.58 (m, 4 H, H-4, H-7, H-8), 1.22-1.27 (m, 13 H), 0.84 (m, 21 H, H-14, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -0.01-0.01 (m, 12 H, SiCH_3).

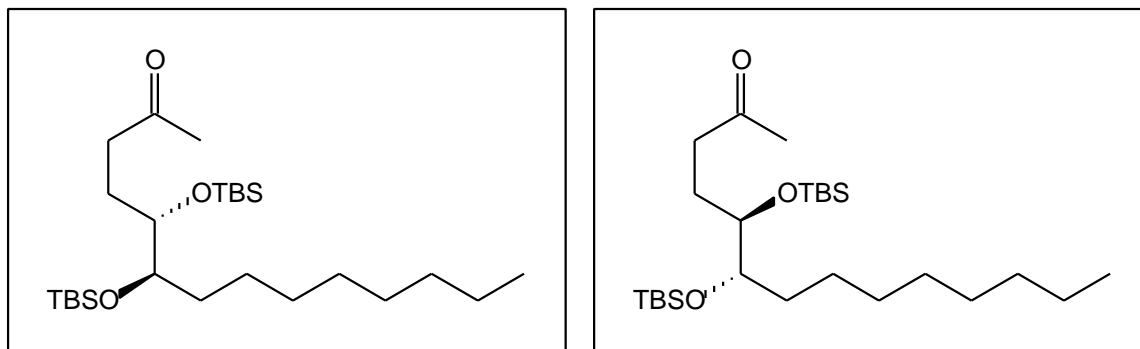
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 209.1 (s, C-2), 75.3 (d, C-5), 74.5 (d, C-6), 41.0 (t, C-3), 31.9 (t), 29.9 (t), 29.7 (q, C-1), 29.5 (t), 29.3 (t), 26.6 (t), 25.8 (2×q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.5 (t, C-4), 22.7 (t), 18.0 (2×s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 14.1 (q, C-14), -4.6-(-4.1) (4×q, SiCH_3).

MS (70 eV): m/z (%) = 415 (13), 357 (5), 325 (5), 284 (14), 283 (61), 258 (12), 257 (53), 216 (18), 215 (100), 157 (10), 149 (17), 147 (18), 133 (11), 115 (13), 75 (21), 73 (57).

Der Umsatz von 2.72 g (5.26 mmol) enantiomerenreinem **46a** ergab 1.83 g (3.87 mmol, 74%) reines **51a**.

$[\alpha]_D^{20}$ (**51a**) = 41.6 ($c = 1.02$, DE).

Das racemische Gemisch (5.95 g, 11.5 mmol) (3'*SR*,4'*RS*)-2-[3,4-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)dodecyl]-2-methyl-1,3-dioxolan (**46c/d**) ergab nach Umsetzung 1.61 g (3.40 mmol, 30%) des Racemats **51c/d** als farbloses Öl.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.29 (PE/DE: 25/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.53-3.59 (m, 2 H, H-5, H-6), 2.42-2.53 (m, 2 H, H-3), 2.09 (s, 3 H, H-1), 1.64-1.79 (m, 2 H), 1.22-1.37 (m, 14 H), 0.83-0.85 (m, 21 H, H-14, SiC(CH₃)₃), -0.01-0.02 (m, 12 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 209.0 (s, C-2), 76.2 (d, C-5), 74.5 (d, C-6), 39.5 (t, C-3), 33.6 (t), 31.8 (t), 29.9 (q, C-1), 29.5 (t), 29.2 (t), 26.9 (t), 26.3 (t), 25.8-26.0 (2×q, SiC(CH₃)₃), 25.4 (t), 22.6 (t), 18.2 (s, SiC(CH₃)₃), 14.1 (q, C-14), -4.7-(-4.1) (4×q, SiCH₃).

MS (70 eV): m/z (%) = 415 (26), 357 (9), 325 (4), 284 (15), 283 (64), 259 (14), 258 (14), 257 (62), 216 (17), 215 (100), 209 (12), 157 (12), 149 (22), 147 (43), 133 (15), 115 (13), 75 (23), 73 (57).

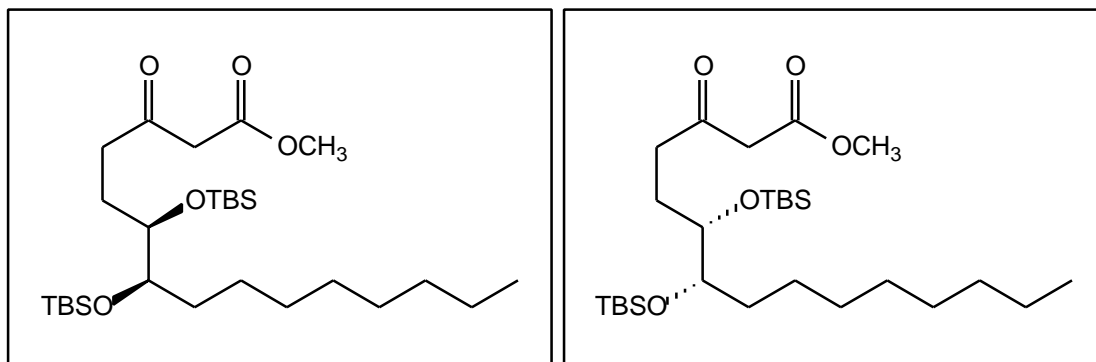
Der Umsatz von 2.77 g (5.36 mmol) eines 2.7/1 Enantiomerengemisches **46c/d** ergab 2.02 g (4.23 mmol, 79%) eines 2.7/1 Gemisches des Methylketons **51c/d**.

8.3.17 6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxopentadecansäuremethylester (47)

Die Darstellung erfolgte ausgehend von 5,6-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-tetradecanon (**51**) wie unter 8.3.10 beschrieben.

Ansatz: 760 mg (1.61 mmol) des Racemats **51a/b**.

Ausbeute nach SC (PE/DE: 20/1): 615 mg (1.15 mmol, 71%) des Racemats **47a/b**.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.67 (PE/DE: 5/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.47-3.52 (m, 2 H, H-5, H-6), 3.41 (s, 2 H, H-2), 2.43-2.46 (m, 2 H, H-4), 1.45-1.56 (m, 1 H), 1.22-1.50 (m, 15 H), 0.82-0.83 (m, 21 H, H-15, SiC(CH₃)₃), -0.01 (m, 12 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 202.6 (s, C-3), 167.5 (s, C-1), 75.2 (d, C-5), 74.3 (d, C-6), 52.2 (q, OCH₃), 49.0 (t, C-2), 40.3 (t, C-4), 31.9 (t), 29.8 (t), 29.7 (t), 29.5 (t), 29.2 (t), 26.6 (t), 25.8 (2×q, SiC(CH₃)₃), 24.2 (t), 22.6 (t), 17.9 (s, SiC(CH₃)₃), 14.1 (q, C-15), -4.7-(-4.1) (4×q, SiCH₃).

MS (70 eV): m/z (%) = 499 (1), 473 (30), 441 (12), 342 (23), 341 (99), 309 (15), 267 (25), 273 (50), 258 (19), 257 (100), 201 (20), 149 (18), 147 (31), 141 (46), 115 (17), 75 (34), 73 (93), 41 (14).

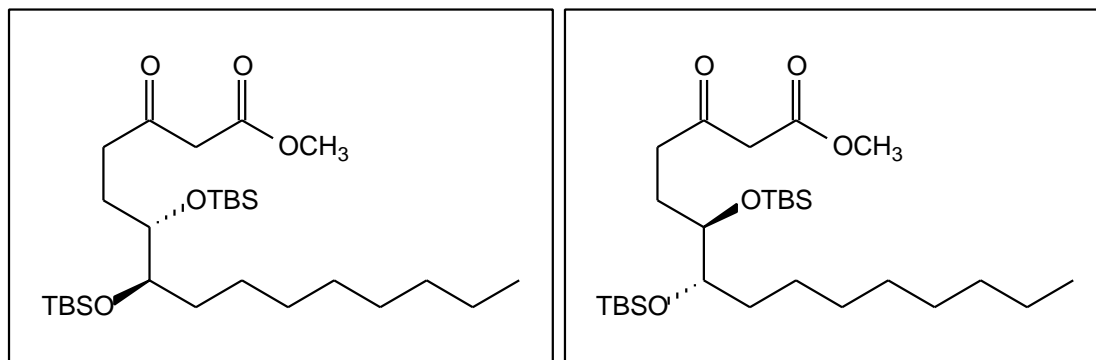
Elementaranalyse: C₂₈H₅₈O₅Si₂ (530.94): ber. C 63.34, H 11.01; gef. C 63.11, H 11.30.

Der Umsatz von 1.83 g (3.87 mmol) enantiomerenreinem **51a** ergab 1.30 g (2.45 mmol, 64%) reines **47a**.

$[\alpha]_D^{20}$ (**47a**) = 40.6 ($c = 3.55$, DE).

Ansatz: 1.54 g, (3.25 mmol) des Racemats **51c/d**.

Ausbeute: 1.41 g (2.65 mmol, 82%) des Racemats **47c/d** als farbloses Öl.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.31 (PE/DE: 10/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.53-3.61 (m, 2 H, H-5, H-6), 3.40 (s, 2 H, H-2), 2.49-2.66 (m, 2 H, H-4), 1.71-1.78 (m, 2 H), 1.22-1.38 (m, 14 H), 0.80-0.86 (m, 21 H, H-15, SiC(CH₃)₃), -0.01-0.03 (m, 12 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 202.7 (s, C-3), 167.5 (s, C-1), 76.2 (d, C-5), 74.3 (d, C-6), 52.2 (q, OCH₃), 49.1 (t, C-2), 38.9 (t, C-4), 33.7 (t), 31.8 (t), 29.8 (t), 29.5 (t), 29.2 (t), 26.9 (t), 25.9 (2×q, SiC(CH₃)₃), 25.3 (t), 22.6 (t), 18.1 (s, SiC(CH₃)₃), 14.0 (q, C-15), -4.7-(-4.1) (4×q, SiCH₃).

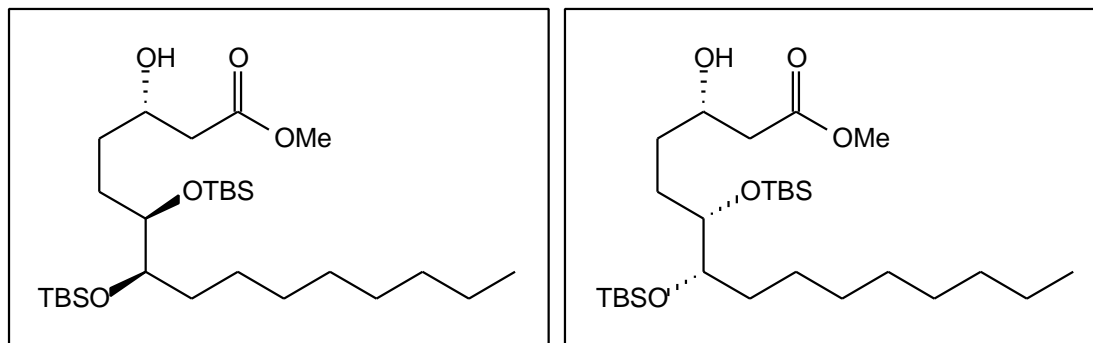
Der Umsatz von 1.72 g (3.66 mmol) eines 2.7/1 Enantiomerengemisches **51c/d** ergab 1.47 g (2.77 mmol, 76%) eines 2.7/1 Gemisches des Ketoesters **47c/d**.

8.3.18 6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxypentadecansäuremethylester (**48**)

Die (3*R*)-6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxypentadecansäuremethylester (**3R-48**) wurden ausgehend von den 6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxopentadecansäuremethylestern (**47**) wie unter 8.3.11 beschrieben hergestellt. Die Darstellung der (3*S*)-Hydroxyester erfolgte entsprechend mit dem (*S*)-konfigurierten Katalysator.

Ansatz: 615 mg (1.15 mmol) eines 1/1 Diastereomergemisches des (6*RS*,7*RS*)-6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxopentadecansäuremethylesters **47a/b**.

Ausbeute: 280 mg (0.525 mmol, 46%) des entsprechenden (3*S*)-Hydroxyesterpaares **48ab/bb**.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.31 (PE/DE: 4/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.94 (m, 2 H, H-3, H-3^{*}), 3.67 (s, 6 H, OCH₃, OCH₃^{*}), 3.47-3.66 (m, 4 H, H-6, H-7, H-6^{*}, H-7^{*}), 2.95 (d, J = 3.8 Hz, 1 H, OH), 2.92 (d, J = 3.9 Hz, 1 H, OH^{*}), 2.42-2.46 (m, 4 H, H-2, H-2^{*}), 1.14-1.68 (m, 36 H), 0.80-0.83 (m, 42 H, H-15, H-15^{*}, C(CH₃)₃, C(CH₃)₃^{*}), 0.00 (m, 24 H, SiCH₃, SiCH₃^{*}).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 173.2 (s, C-1^{*}), 75.5 (d, C-6), 75.3 (d, C-6^{*}), 75.3 (d, C-7^{*}), 75.2 (d, C-7), 68.4 (d, C-3), 68.1 (d, C-3^{*}), 51.5 (q, OCH₃^{*}), 41.0 (t^{*}), 41.0 (t), 34.0 (t), 33.0 (t^{*}), 31.8 (t), 29.8 (t^{*}), 29.7 (t^{*}), 29.5 (t^{*}), 29.2 (t^{*}), 26.8 (t), 26.5 (t^{*}), 26.2 (t), 26.0 (t^{*}), 25.8 (q, C(CH₃)₃), 22.6 (t^{*}), 17.9 (s, C(CH₃)₃), 14.0 (q, C-15^{*}), -4.7-(-4.2) (2×q, SiCH₃).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Resonanzen gehören zum (3*S*,6*S*,7*S*)-Isomer **46bb**.

MS (70 eV): m/z (%) = 457 (10), 343 (25), 269 (20), 258 (11), 257 (50), 147 (15), 149 (15), 143 (100), 133 (11), 115 (10), 111 (15), 75 (23), 73 (54).

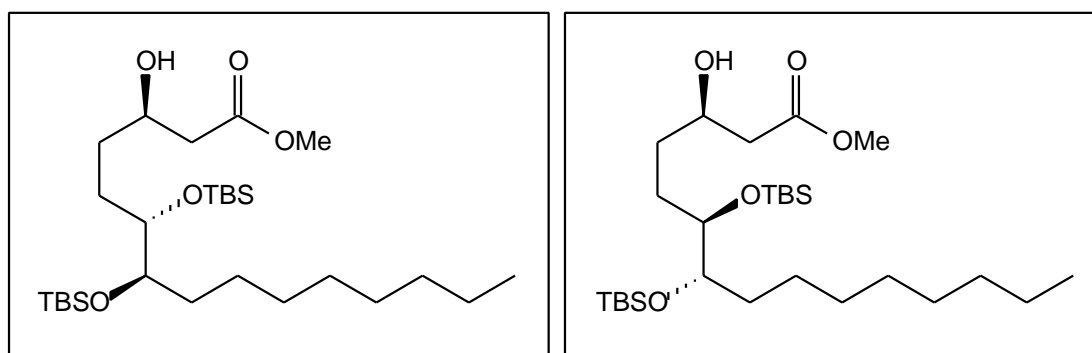
Elementaranalyse: C₂₈H₆₀O₅Si₂ (532.96): ber. C 63.10, H 11.35; gef. C 63.16, H 11.64.

Nach Umsatz von 595 mg (1.19 mmol) (6*R*,7*R*)-6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxopentadecansäuremethylester (**47a**) mit dem (*S*)-Katalysator bzw. nach Umsatz von

1.26 g (2.38 mmol) **47a** mit dem (*R*)-Katalysator wurden 360 mg (0.680 mmol, 57%) des (3*S*,6*R*,7*R*)-Isomers **48ab** bzw. 685 mg (1.29 mmol, 53%) des (3*R*,6*R*,7*R*)-Isomers **48aa** als einzelne Isomere erhalten.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ (**48aa**) = 33.6 (*c* = 2.74, DE).

Der Umsatz von 720 mg (1.36 mmol) eines 1/1 Diastereomerengemisches des (6*SR*,7*RS*)-6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxopentadecansäuremethylesters (**47c/d**) mit dem (*R*)-Katalysator ergab 410 mg (0.769 mmol, 57%) des 1/1 Gemisches von (3*R*,6*SR*,7*RS*)-6,7-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxypentadecansäuremethylester **48ca/da**.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.29 (PE/DE: 4/1)

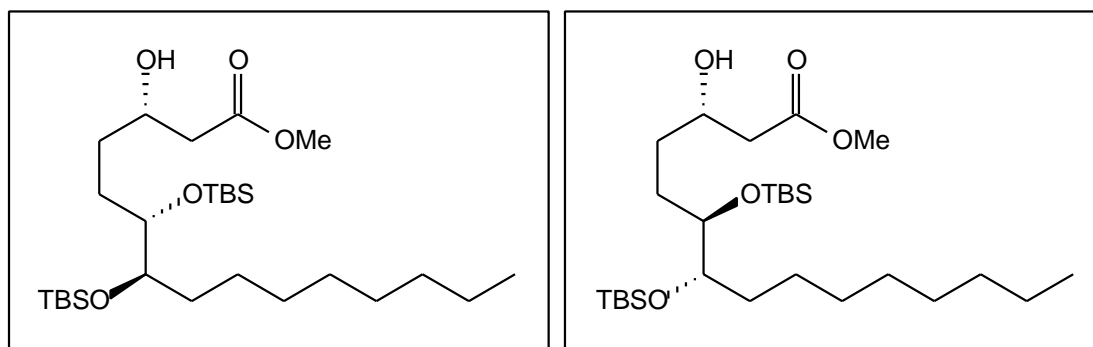
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.92 (m, 2 H, H-3, H-3^{*}), 3.65 (s, 6 H, OCH₃, OCH₃^{*}), 3.54 (m, 4 H, H-6, H-7, H-6^{*}, H-7^{*}), 2.90 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, OH), 2.37-2.44 (m, 4 H, H-2, H-2^{*}), 1.16-1.61 (m, 36 H), 0.82-0.84 (m, 42 H, H-15, H-15^{*}, C(CH₃)₃, C(CH₃)₃^{*}), 0.00-0.03 (m, 24 H, SiCH₃, SiCH₃^{*}).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 173.3 (s), 173.2 (s), 76.0 (d), 75.7 (d), 75.5 (d), 68.5 (d), 68.2 (d), 51.5 (q), 41.2 (t), 41.0 (t), 33.4 (t), 33.4 (t), 32.7 (t), 32.1 (t), 31.8 (t), 29.9 (t), 29.5 (t), 29.2 (t), 28.9 (t), 28.5 (t), 26.9 (t), 25.9 (q, C(CH₃)₃), 25.7 (t), 25.3 (t), 22.7 (t), 22.6 (t), 17.9-18.1 (2×s), 14.0 (q), -4.7-(-4.1) (3×q).

MS (70 eV): m/z (%) = 457 (3), 369 (2), 343 (26), 325 (8), 269 (44), 258 (11), 257 (48), 195 (16), 149 (17), 147 (25), 143 (100), 133 (11), 111 (13), 75 (15), 73 (37).

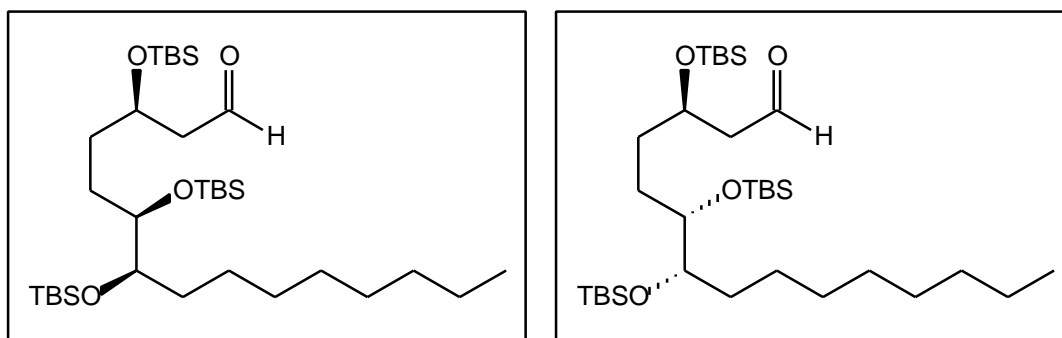
Der Umsatz von 700 mg (1.32 mmol) eines 1/1 Diastereomerengemisches von **47c/d** lieferte nach Hydrierung mit (*S*)-Katalysator 300 mg (0.563 mmol, 43%) des entsprechenden 1/1 Produktgemisches **48cb/db**.



Ebenso wurden 2.7/1 Diastereomerengemische von **47c/d** mit (*R*)-Katalysator (251 mg, 0.502 mmol) bzw. mit (*S*)-Katalysator (488 mg, 0.919 mmol) hydriert und die entsprechenden 2.7/1 Produktgemische **48ca/da** in 60%iger (161 mg, 0.303 mmol) bzw. **48cb/db** in 55%iger (270 mg, 0.507 mmol) Ausbeute als farblose Öle erhalten.

8.3.19 3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecanal (**52**)

In 4 mL trockenem entgastem DCM wurden 452 mg (0.698 mmol) eines 1/1 Diastereomerengemisches des (3*R*,6*RS*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-pentadecansäuremethylesters (**45aa/ba**) gelöst und bei -85 °C mit 560 µL (0.838 mmol, 1.2 Äquiv) einer 1.5 M Lösung von DIBAH in Toluol versetzt. Nach zweistündigem Rühren wurde die Reaktionslösung auf 2 mL einer wässrigen Lösung von 0.5 g Kalium-Natriumtetrat gegeben und weitere 15 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 50/1, mit Wasser gesättigt) gereinigt. Es wurden 285 mg (0.462 mmol, 66%) eines 1/1 Diastereomerengemisches von (3*R*,6*RS*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-pentadecanal (**52aa/ba**) als farbloses Öl erhalten.

**Charakterisierung:**

R_f-Wert: 0.53 (PE/DE: 25/1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.77 (t, J = 2.6 Hz, 2 H, H-1, H-1^{*}), 4.11-4.17 (m, 2 H, H-3, H-3^{*}), 3.47-3.51 (m, 2 H, H-6, H-6^{*}), 3.42-3.46 (m, 2 H, H-7, H-7^{*}), 2.46-2.48 (m, 4 H, H-2, H-2^{*}), 1.70-1.78 (m, 2 H, H-4, H-4^{*}), 1.53-1.64 (m, 4 H, H-5, H-8, H-5^{*}, H-8^{*}), 1.29-1.35 (m, 2 H, H-4, H-4^{*}), 1.16-1.26 (m, 28 H), 0.83-0.84 (m, 60 H, H-15, H-15^{*}, C(CH₃)₃, C(CH₃)₃^{*}), -0.01-0.03 (m, 36 H, SiCH₃, SiCH₃^{*}).

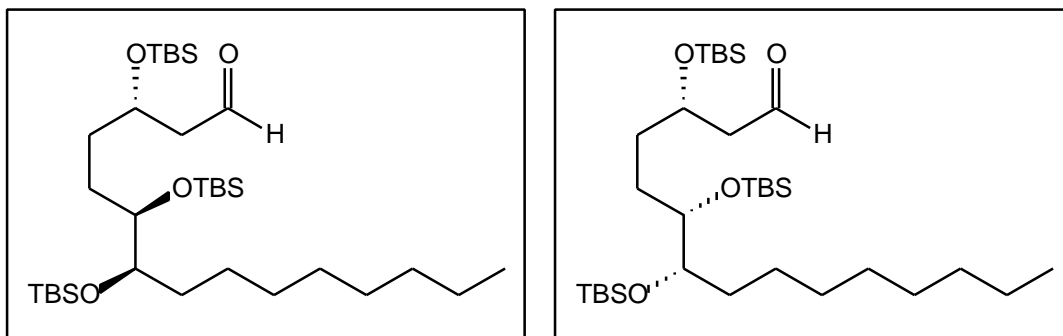
Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.4 (s, C-1^{*}), 202.3 (s, C-1), 75.8 (d, C-6), 75.6 (d, C-6^{*}), 75.3 (d, C-7^{*}), 68.7 (d, C-3), 69.7 (d, C-3^{*}), 50.9 (t, C-2), 50.5 (t, C-2^{*}), 35.5 (t, C-4), 31.9 (t, C-4^{*}), 29.9 (t^{*}), 29.7 (t^{*}), 29.5 (t^{*}), 29.3 (t^{*}), 26.6 (t^{*}), 25.8-25.9 (4×q, C(CH₃)₃^{*}), 22.6 (t^{*}), 18.0 (s, C(CH₃)₃^{*}), 18.0 (s, C(CH₃)₃), 14.1 (q, C-15^{*}), -4.7-(-4.1) (9×q, SiCH₃^{*}).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Resonanzen gehören zum (3*R*,6*R*,7*R*)-Isomer **52aa**.

MS (70 eV): m/z (%) = 559 (1), 541 (3), 467 (2), 427, (24), 342 (12), 341 (37), 335 (8), 309 (7), 295 (21), 258 (18), 257 (81), 235 (14), 227 (24), 199 (15), 171 (48), 157 (22), 149 (15), 147 (33), 133 (15), 115 (17), 101 (17), 75 (45), 73 (100).

Der Umsatz von 334 mg (0.516 mmol) des 1/1 Diastereomerengemisches der (3*S*,6*RS*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecansäuremethylester (**45ab/bb**) ergab analog zu oben beschriebener Vorschrift 230 mg (0.373 mmol, 72%) des entsprechenden 1/1 Diastereomerenpaares **52ab/bb**.



Aus 120 mg (0.185 mmol) des enantiomerenreinen (3*S*,6*R*,7*R*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecansäuremethylesters (**45ab**) bzw. aus 593 mg (0.915 mmol) reinem **45aa** wurden 80 mg (0.130 mmol, 70%) **52ab** bzw. 497 mg (0.806 mmol, 88%) **52aa** als enantiomerenreine Produkte erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ (**52aa**) = 22.1 ($c = 4.10$, DE).

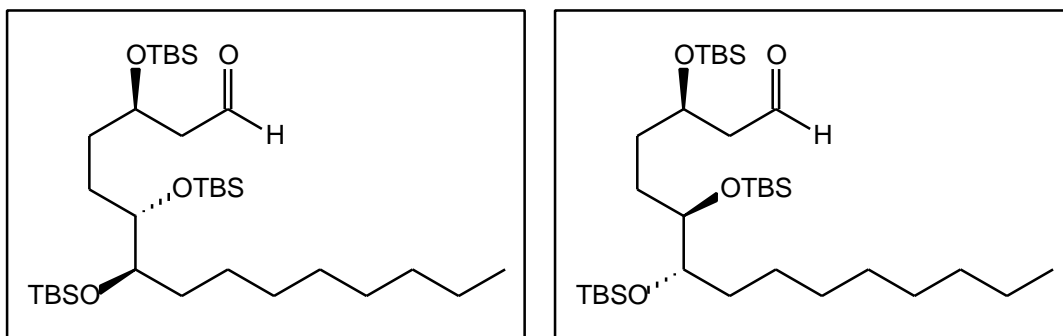
Ebenfalls nach oben beschriebener Synthese wurden 1/1 bzw. 2.7/1 Diastereomerengemische von (3*R*,6*SR*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecansäuremethylester **45ca/da** bzw. (3*S*,6*SR*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecansäuremethylester **45cb/db** umgesetzt.

Ansatz (**45ca/da**: 1/1): 280 mg (0.433 mmol).

Ausbeute (**52ca/da**: 1/1): 220 mg (0.356 mmol, 82%).

Ansatz (**45ca/da**: 2.7/1): 80 mg (0.124 mmol).

Ausbeute (**52ca/da**: 2.7/1): 70 mg (0.113 mmol, 91%).



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.53 (PE/DE: 25/1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 9.76 (t, J = 2.3 Hz, 2 H, H-1, H-1^{*}), 4.07-4.13 (m, 2 H, H-3, H-3^{*}), 3.48 (m, 4 H, H-6, H-7, H-6^{*}, H-7^{*}), 2.42-2.46 (m, 4 H, H-2, H-2^{*}), 1.13-1.67 (m, 36 H), 0.80-0.83 (m, 60 H, H-15, H-15^{*}, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), -0.02-0.00 (m, 36 H, SiCH_3 , SiCH_3^*).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 202.0 (s, C-1^{*}), 201.9 (s, C-1), 76.4 (d, C-6^{*}), 76.2 (d, C-6), 76.1 (d, C-7^{*}), 75.8 (d, C-7), 68.7 (d, C-3), 68.6 (d, C-3^{*}), 51.0 (t, C-2), 50.8 (t, C-2^{*}), 34.3 (t^{*}), 34.0 (t), 33.7 (t), 33.5 (t^{*}), 31.8 (t^{*}), 29.8 (t^{*}), 29.2 (t^{*}), 28.3 (t^{*}), 26.9 (t), 25.7-26.0 (2×q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), 25.6 (t^{*}), 25.4 (t), 22.6 (t^{*}), 18.2 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), 18.1 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.0 (q, C-15^{*}), -4.9-(-4.0) (10×q, SiCH_3^*).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Resonanzen gehören zum (3*R*,6*S*,7*R*)-Isomer **52ca**.

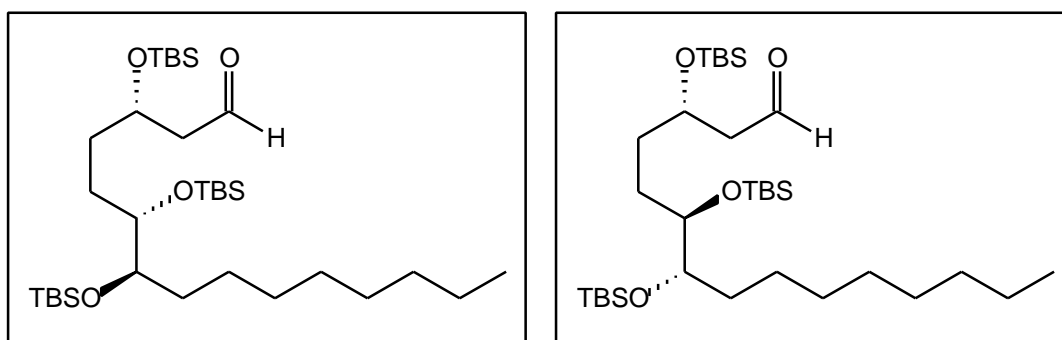
MS (70 eV): m/z (%) = 559 (3), 541 (11), 467 (5), 428 (21), 427 (56), 357 (10), 353 (10), 342 (17), 341 (52), 335 (16), 309 (10), 295 (35), 283 (15), 259 (12), 258 (22), 257 (100), 235 (22), 227 (29), 199 (13), 171 (45), 157 (25), 149 (19), 148 (10), 147 (64), 133 (21), 115 (19), 101 (21), 75 (27), 73 (99).

Ansatz (**45cb/db**: 1/1): 330 mg (0.510 mmol).

Ausbeute (**52cb/db**: 1/1): 260 mg (0.421 mmol, 83%).

Ansatz (**45cb/db**: 2.7/1): 300 mg (0.463 mmol).

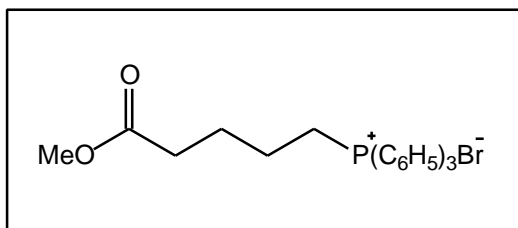
Ausbeute (**52cb/db**: 2.7/1): 165 mg (0.267 mmol, 58%).



8.3.20 4-Methoxycarbonylbutyltriphenylphosphoniumbromid (**54**)

Eine Mischung aus 9.15 g (46.9 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Bromvaleriansäuremethylester (**53**) und 12.4 g (47.4 mmol, 1.0 Äquiv.) Triphenylphosphin wurde 5 h bei 160 °C gerührt. Das

abgekühlte Reaktionsprodukt wurde in wenig DCM aufgenommen und zweimal durch SC (DCM/Methanol: 10/1) gereinigt. Es wurden 13.7 g (30.0 mmol, 64%) 4-Methoxycarbonylbuthyltriphenylphosphoniumbromid (**54**) als weißer schaumiger Feststoff erhalten, der unter Stickstoff aufbewahrt wurde.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.48 (DCM/MeOH: 10/1)

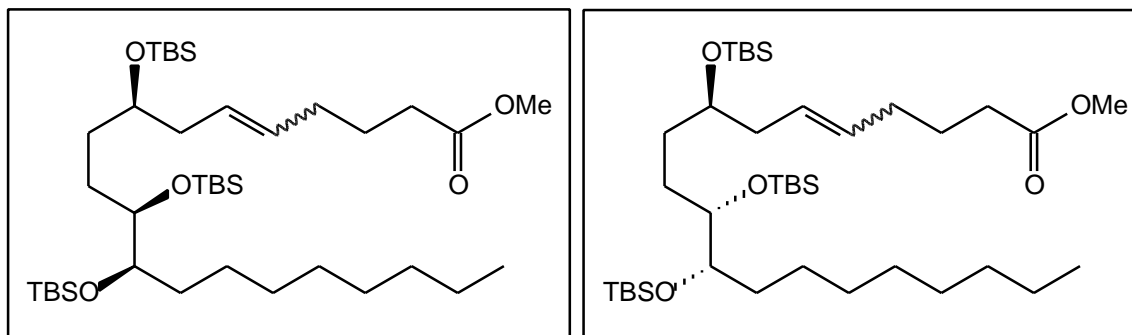
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.65-7.91 (m, 15 H, Ar), 3.82-3.94 (m, 2 H, H-1), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 2.41 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, H-4), 1.95-2.09 (m, 2 H, H-3), 1.69-1.78 (m, 2 H, H-2).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (s, C-5), 135.0 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 3.0 Hz, Ar), 133.6 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 10.0 Hz, Ar), 130.5 (d, $J_{\text{P-C}}$ = 12.4 Hz, Ar), 118.2 (s, $J_{\text{P-C}}$ = 85.8 Hz, Ar), 51.5 (q, OCH₃), 33.0 (t, C-4), 25.3 (t, $J_{\text{P-C}}$ = 16.9 Hz), 22.5 (t, $J_{\text{P-C}}$ = 50.7 Hz), 21.8 (t, $J_{\text{P-C}}$ = 4.2 Hz).

8.3.21 8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-5-eicosensäuremethylester (**55**)

Bei -78 °C wurden 350 mg (0.765 mmol, 1.6 Äquiv.) des Phosphoniumsalzes **54** in 5 mL trockenem THF suspendiert und mit 444 μ L (0.887 mmol, 1.9 Äquiv.) einer 2 M Lösung von NHMDS in THF deprotoniert. Während der nächsten 90 min wurde die Temperatur knapp unterhalb von -70 °C gehalten und anschließend wurde bei -78°C eine Lösung von 285 mg (0.462 mmol, 1.0 Äquiv.) einer 1/1 Diastereomerenmischung von (3*R*,6*RS*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecanal (**52aa/ba**) in 2 mL trockenem THF zu der orangegelben Ylidlösung getropft. Es wurde 30 min bei -78 °C gerührt und dann die hellgelbe Suspension mit 1 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Nach Erwärmung auf RT wurde das THF unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit DE aufgenommen und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel erneut unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel präadsorbiert und durch SC (PE/DE: 60/1, mit Wasser gesättigte Lösemittel)

gereinigt. Es wurden 190 mg (0.266 mmol, 57%) eines 1/1 Gemisches der (8*R*,11*RS*,12*RS*)-8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-5-eicosensäuremethylester (**55aa/ba**) als farbloses Öl erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.22 (PE/DE: 50/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.34-5.40 (m, 4 H, H-5, H-6, H-5^{*}, H-6^{*}), 3.63 (m, 8 H, H-8, OCH₃, H-8^{*}, OCH₃^{*}), 3.46-3.50 (m, 4 H, H-11, H-12, H-11^{*}, H-12^{*}), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 4 H, H-2, H-2^{*}) 2.09-2.14 (m, 4 H, H-7, H-7^{*}), 1.99-2.06 (m, 4 H, H-4, H-4^{*}), 1.62-1.73 (m, 4 H, H-3, H-3^{*}), 1.56-1.58 (m, 8 H), 1.16-1.39 (m, 28 H), 0.84 (m, 60 H, H-20, C(CH₃)₃, H-20^{*}, C(CH₃)₃^{*}), -0.00-0.01 (m, 36 H, SiCH₃, SiCH₃^{*}).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

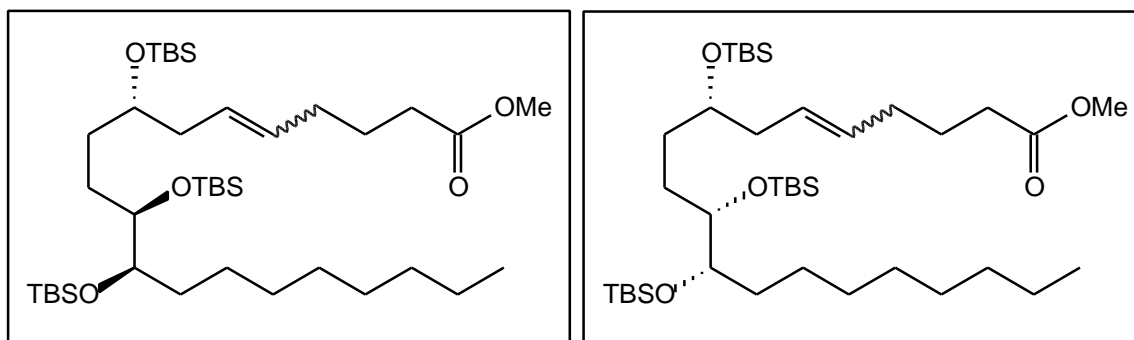
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 173.9 (s, C-1^{*}), 129.8 (d, C-5^{*}), 127.2 (d, C-6^{*}), 127.2 (d, C-6), 76.0 (d, C-12), 75.8 (d, C-12^{*}), 75.4 (d, C-11^{*}), 72.9 (d, C-8), 72.5 (d, C-8^{*}), 51.3 (q, OCH₃), 35.5 (t, C-7), 34.8 (t, C-7^{*}), 34.5 (t, C-9^{*}), 33.5 (t, C-2^{*}), 31.9 (t, C-13^{*}), 29.9 (t), 29.7 (t^{*}), 29.5 (t^{*}), 29.2 (t^{*}), 26.8 (t, C-4), 26.6 (t, C-4^{*}), 25.8-25.9 (3×q, C(CH₃)₃^{*}), 24.8 (t, C-3^{*}), 22.6 (t^{*}), 18.1 (s, C(CH₃)₃^{*}), 18.0 (s, C(CH₃)₃^{*}), 14.1 (q, C-20^{*}), -4.7 -(-4.2) (5×q, SiCH₃^{*}).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Resonanzen gehören zum (8*R*,11*R*,12*R*)-Isomer **55aa**.

MS (70 eV): m/z (%) = 699 (1), 657 (7), 525 (11), 451 (8), 441 (20), 399 (3), 357 (13), 326 (20), 325 (71), 309 (17), 285 (17), 283 (19), 258 (15), 257 (66), 199 (19), 193 (14), 172 (14), 171 (91), 161 (32), 149 (21), 147 (64), 133 (16), 115 (15), 101 (11), 89 (12), 75 (25), 73 (100).

Elementaranalyse: C₃₉H₈₂O₅Si₃ (715.34): ber. C 65.48, H 11.55; gef. C 65.16, H 11.86.

Der Umsatz von 210 mg (0.340 mmol) des 1/1 Diastereomerengemisches von (3*S*,6*RS*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecanal (**52ab/bb**) ergab analog zu oben beschriebener Vorschrift 140 mg (0.196 mmol, 58%) des entsprechenden 1/1 Diastereomerenpaares **55ab/bb**.



Aus 80 mg (0.130 mmol) des enantiomerenreinen (3*S*,6*R*,7*R*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecanals **52ab** bzw. aus 459 mg (0.744 mmol) reinem **52aa** wurden 40 mg (55.9 μ mol, 43%) **55ab** bzw. 256 mg (0.358 mmol, 48%) **55aa** als enantiomerenreine Produkte erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ (**55aa**) = 32.4 (c = 2.66, DE).

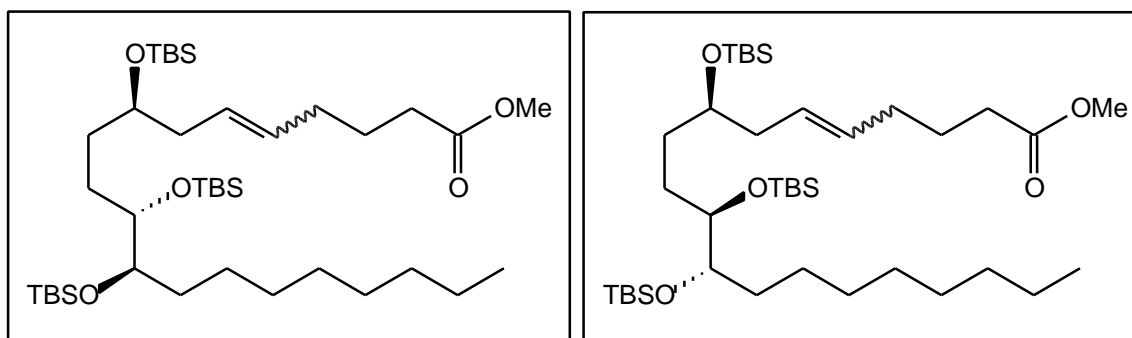
Ebenfalls nach oben beschriebener Synthese wurden 1/1 bzw. 2.7/1 Diastereomerengemische von (3*R*,6*SR*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecanal (**52ca/da**) bzw. (3*S*,6*SR*,7*RS*)-3,6,7-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)pentadecanal (**52cb/db**) umgesetzt.

Ansatz (**52ca/da**: 1/1): 175 mg (0.245 mmol).

Ausbeute (**55ca/da**: 1/1): 120 mg (0.168 mmol, 68%).

Ansatz (**52ca/da**: 2.7/1): 70 mg (0.113 mmol).

Ausbeute (**55ca/da**: 2.7/1): 20 mg (28.0 μ mol, 25%).

**Charakterisierung:**

R_f-Wert: 0.22 (PE/DE: 50/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.34-5.39 (m, 4 H, H-5, H-6, H-5*, H-6*), 3.62 (m, 8 H, H-8, OCH₃, H-8*, OCH₃*), 3.49 (m, 4 H, H-11, H-12, H-11*, H-12*), 2.27 (t, J = 7.5 Hz, 4 H, H-2, H-2*), 2.08-2.14 (m, 4 H, H-7, H-7*), 1.98-2.05 (m, 4 H, H-4, H-4*), 1.61-1.72 (m, 4 H, H-3, H-3*), 1.23-1.57 (m, 36 H), 0.83-0.85 (m, 60 H, H-20, C(CH₃)₃, H-20*, C(CH₃)₃*), -0.01-0.02 (m, 36 H, SiCH₃, SiCH₃*).

Die mit [*] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 174.0 (s, C-1), 129.9 (d, C-5), 127.1 (d, C-6), 76.4 (d), 76.3 (d), 76.3 (d), 72.7 (d), 72.5 (d), 51.4 (q, OCH₃), 35.6 (t), 35.3 (t), 33.5 (t), 33.3 (t), 31.8 (t), 29.9 (t), 29.5 (t), 29.3 (t), 28.9 (t), 26.8 (t), 25.9-26.0 (2×q, C(CH₃)₃), 25.7 (t), 25.6 (t), 24.8 (t), 22.6 (t), 18.0 (s, C(CH₃)₃), 18.2 (s, C(CH₃)₃), 14.1 (q, C-20), -4.9-(-4.0) (7×q, SiCH₃).

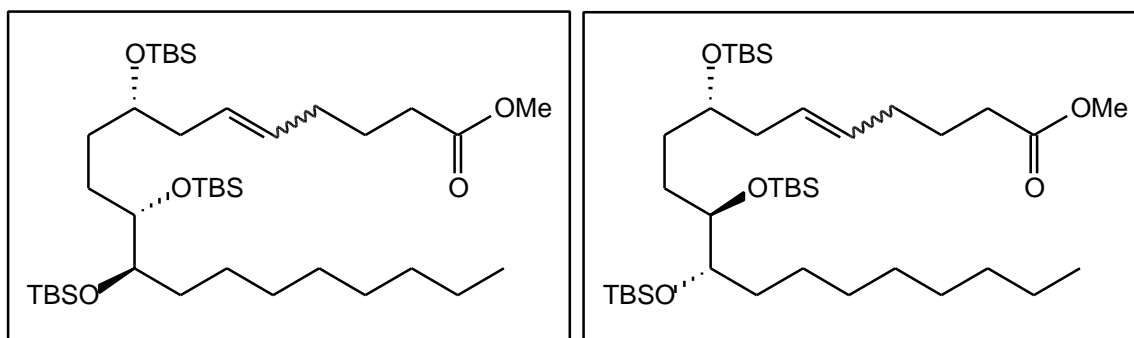
MS (70 eV): m/z (%) = 699 (1), 657 (11), 526 (16), 525 (37), 451 (25), 442 (12), 441 (29), 399 (6), 357 (33), 326 (16), 325 (68), 309 (30), 285 (24), 283 (20), 259 (14), 258 (12), 257 (60), 199 (17), 193 (13), 189 (11), 172 (11), 171 (68), 161 (30), 149 (23), 148 (17), 147 (94), 133 (22), 115 (16), 101 (12), 93 (11), 89 (11), 81 (11), 75 (30), 73 (100), 69 (10).

Ansatz (**52cb/db**: 1/1): 230 mg (0.373 mmol).

Ausbeute (**55cb/db**: 1/1): 90 mg (0.126 mmol, 34%).

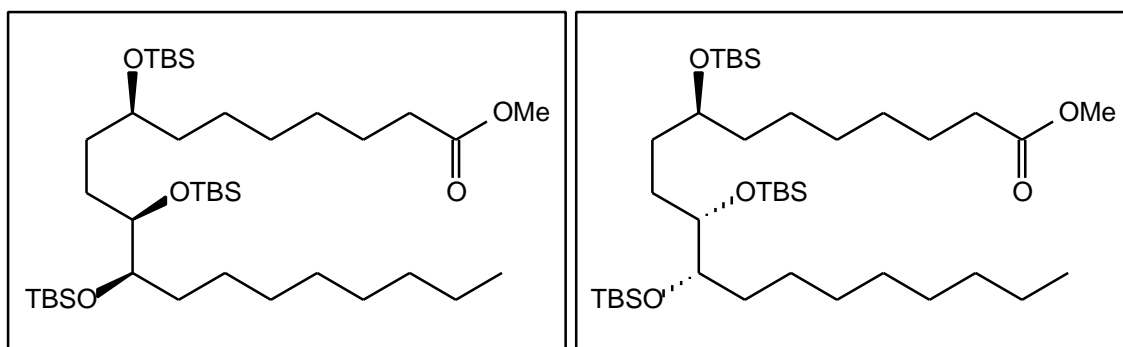
Ansatz (**52cb/db**: 2.7/1): 165 mg (0.267 mmol).

Ausbeute (**55cb/db**: 2.7/1): 40 mg (55.9 μ mol, 21%).



8.3.22 8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)eicosensäuremethylester (50)

Unter einer Wasserstoffatmosphäre wurde eine katalytische Menge Pd/C in 1 mL Ethanol 30 min gerührt. Dann wurden 140 mg (0.196 mmol) eines 1/1 Diastereomerengemisches von (8*R*,11*RS*,12*RS*)-8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-5-eicosensäuremethylester (**55aa/ba**) gelöst in 1 mL Ethanol zugetropft und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Watte filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 60/1, mit Wasser gesättigte Lösemittel) gereinigt. Es wurden 129 mg (0.180 mmol, 92%) des 1/1 Diastereomerengemisches von (8*S*,11*RS*,12*RS*)-8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)eicosensäuremethylester (**50aa/ba**) als farbloses Öl erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.39 (PE/DE: 25/1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.62 (s, 6 H, OCH_3 , OCH_3^*), 3.45-3.56 (m, 6 H, H-8, H-11, H-12, H-8 * , H-11 * , H-12 *), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 4 H, H-2, H-2 *), 1.55-1.68 (m, 10 H), 1.15-1.38 (m, 46 H), 0.84 (m, 60 H, H-20, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, H-20 * , $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), 0.00 (m, 36 H, SiCH_3 , SiCH_3^*).

Die mit [*] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

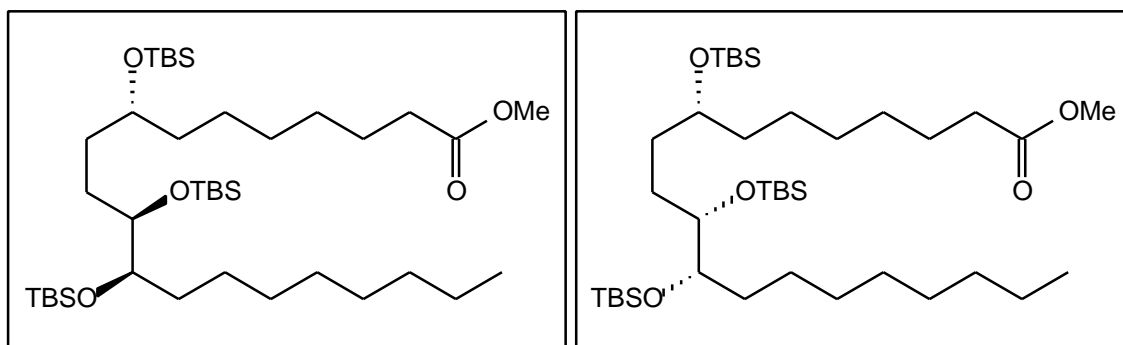
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 174.2 (s, C-1 *), 76.1 (d, C-12), 75.9 (d, C-12 *), 75.4 (d, C-11 *), 72.8 (d, C-8), 72.5 (d, C-8 *), 51.3 (q, OCH_3^*), 37.1 (t), 36.5 (t), 35.0 (t), 34.1 (t, C-2 *), 31.9 (t *), 29.9 (t *), 29.7 (t *), 29.5 (t *), 29.5 (t *), 29.2 (t *), 26.9 (t), 26.6 (t *), 26.1 (t), 26.0 (t), 25.8-25.9 (2 \times q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), 25.3 (t), 25.0 (t *), 24.9 (t *), 22.6 (t *), 18.0-18.2 (3 \times s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^*$), 14.1 (q, C-20 *), -4.6 -(-4.2) (5 \times q, SiCH_3^*).

Die mit [*] gekennzeichneten Resonanzen gehören zum (8*S*,11*R*,12*R*)-Isomer **50aa**.

MS (70 eV): m/z (%) = 659 (6), 527 (14), 453 (7), 401 (4), 357 (10), 328 (25), 327 (100), 287 (13), 257 (36), 149 (14), 147 (38), 75 (16), 73 (55).

Elementaranalyse: $\text{C}_{39}\text{H}_{84}\text{O}_5\text{Si}_3$ (717.36): ber. C 65.30, H 11.80; gef. C 65.22, H 12.14.

Der Umsatz von 140 mg (0.196 mmol) des 1/1 Diastereomergemisches von (8*S*,11*RS*,12*RS*)-8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-5-eicosensäuremethylester (**55ab/bb**) ergab analog zu oben beschriebener Vorschrift 120 mg (0.167 mmol, 85%) des entsprechenden 1/1 Diastereomerenpaares **50ab/bb**.



Aus 40 mg (55.9 μmol) des enantiomerenreinen (8*S*,11*R*,12*R*)-8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-5-eicosensäuremethylesters (**55ab**) bzw. aus 227 mg (0.317 mmol) reinem **55aa** wurden 40 mg (55.7 μmol , 99%) **50ab** bzw. 174 mg (0.242 mmol, 76%) **50aa** als enantiomerenreine Produkte erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ (**50aa**) = 24.0 ($c = 2.30$, DE).

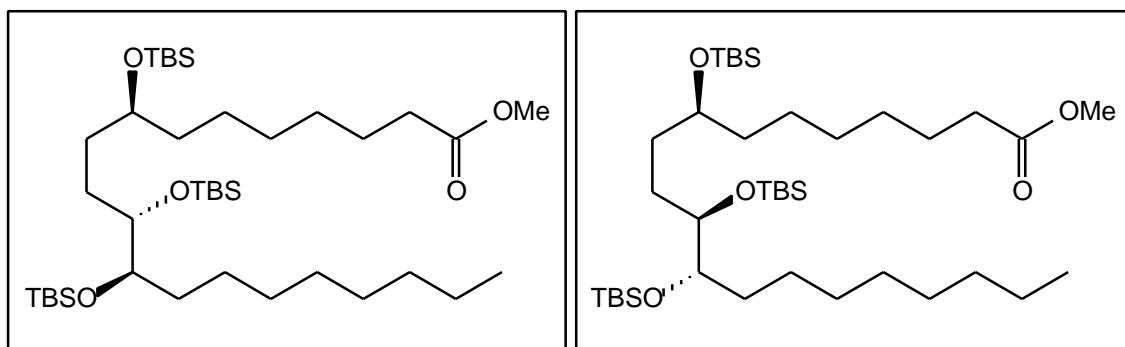
Ebenfalls nach oben beschriebener Synthese wurden 1/1 bzw. 2.7/1 Diastereomerengemische von (8*S*,11*SR*,12*RS*)-8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-5-eicosensäuremethylester (**55ca/da**) bzw. (8*R*,11*SR*,12*RS*)-8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-5-eicosensäuremethylester (**55cb/db**) umgesetzt.

Ansatz (**55ca/da**: 1/1): 120 mg (0.168 mmol).

Ausbeute (**50ca/da**: 1/1): 90 mg (0.125 mmol, 75%).

Ansatz (**55ca/da**: 2.7/1): 20 mg (28.0 μ mol).

Ausbeute (**50ca/da**: 2.7/1): 17 mg (23.7 μ mol, 85%).



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.42 (PE/DE: 25/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.64 (s, 6 H, OCH₃, OCH₃^{*}), 3.52 (m, 6 H, H-8, H-11, H-12, H-8^{*}, H-11^{*}, H-12^{*}), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 4 H, H-2, H-2^{*}), 1.24-1.57 (m, 56 H), 0.84-0.86 (m, 60 H, H-20, C(CH₃)₃, H-20^{*}, C(CH₃)₃^{*}), 0.00-0.04 (m, 36 H, SiCH₃, SiCH₃^{*}).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 174.2 (s, C-1), 76.0 (d), 76.5 (d), 76.4 (d), 76.2 (d), 72.7 (d), 72.5 (d), 51.4 (q, OCH₃), 37.3 (t), 37.0 (t), 34.1 (t), 33.5 (t), 33.4 (t), 33.3 (t), 31.8 (t), 29.9 (t), 29.6 (t), 29.5 (t), 29.3 (t), 29.1 (t), 28.8 (t), 28.7 (t), 25.9-26.0 (2×q, C(CH₃)₃), 25.8 (t), 25.7 (t), 25.6 (t), 25.1 (t), 24.9 (t), 22.6 (t), 18.1-18.2 (2×s, C(CH₃)₃), 14.1 (q, C-20), -4.6 -(-4.0) (5×q, SiCH₃).

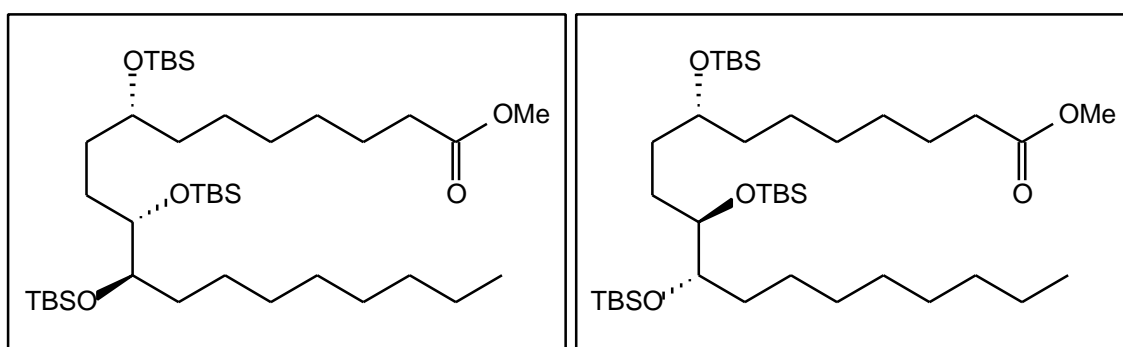
MS (70 eV): m/z (%) = 659 (6), 528 (14), 527 (32), 453 (15), 401 (6), 357 (26), 328 (26), 327 (100), 321 (16), 287 (20), 257 (37), 149 (14), 147 (49), 75 (13), 73 (42).

Ansatz (**55cb/db**: 1/1): 90 mg (0.126 mmol).

Ausbeute (**50cb/db**: 1/1): 70 mg (97.6 μ mol, 77%).

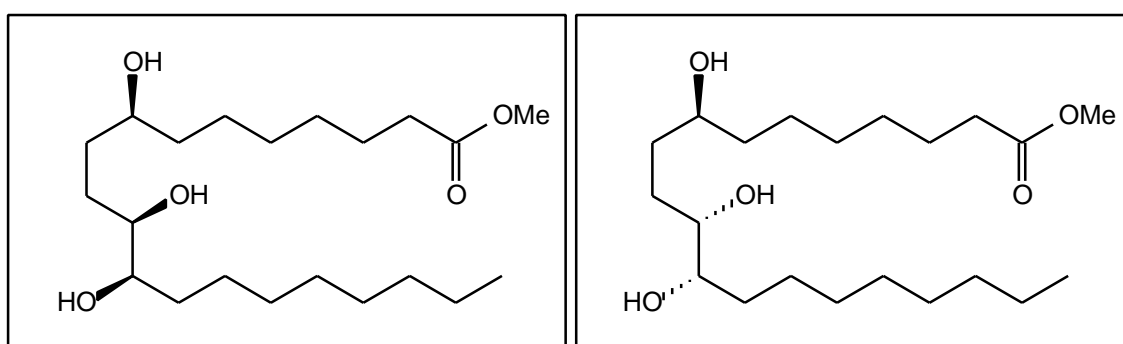
Ansatz (**55cb/db**: 2.7/1): 40 mg (55.9 μ mol).

Ausbeute (**50cb/db**: 2.7/1): 30 mg (41.9 μ mol, 75%).



8.3.23 8,11,12-Trihydroxyeicosansäuremethylester (20)

Zu einer Lösung von 31 mg (43.3 μ mol, 1.0 Äquiv.) eines 1/1 Diastereomerengemisches von **50aa/ba** in 2 mL trockenem THF wurden 173 μ L (0.173 mmol, 2.6 Äquiv.) einer 1 M Lösung von TBAF in THF getropft und 3.5 h bei 45 °C gerührt. Anschließend wurde das THF unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in DE aufgenommen, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach erneutem Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde das Rohprodukt auf Kieselgel präadsorbiert und durch SC (DE/Methanol: 200/1) gereinigt. Es wurden 8 mg (21.4 μ mol, 49%) des 1/1 (8*S*,11*RS*,12*RS*)-8,11,12-Trihydroxyeicosansäuremethylestergemisches (**20aa/ba**) als weißer Feststoff erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.22 (DE/Methanol: 200/1)

Schmelzpunkt: 74 °C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 3.68 (s, 6 H, OCH₃, OCH₃^{*}), 3.54-3.60 (m, 2 H, H-8, H-8^{*}), 3.41-3.42 (m, 4 H, H-11, H-12, H-11^{*}, H-12^{*}), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 4 H, H-2, H-2^{*}), 1.35-1.72 (m, 56 H), 0.93 (t, J = 6.9 Hz, 6 H, H-20, H-20^{*}).

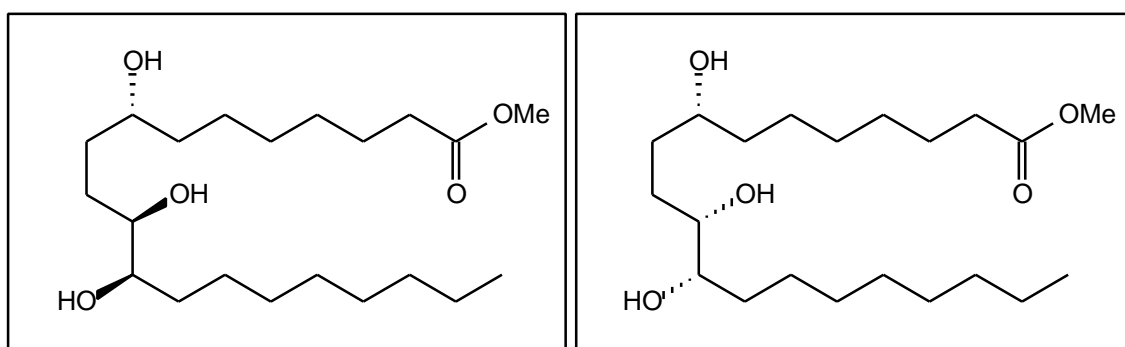
Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 75.7 (d, C-12), 75.4 (d, C-12^{*}), 75.3 (d, C-11^{*}), 72.7 (d, C-8), 72.3 (d, C-8^{*}), 52.0 (q, OCH₃^{*}), 38.4 (t^{*}), 34.9 (t), 34.8 (t^{*}), 34.6 (t^{*}), 34.0 (t^{*}), 33.1 (t^{*}), 30.9 (t^{*}), 30.7 (t^{*}), 30.4 (t^{*}), 30.2 (t^{*}), 30.0 (t^{*}), 27.1 (t^{*}), 26.6 (t^{*}), 26.0 (t^{*}), 23.7 (t^{*}), 14.4 (q, C-20^{*}).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Resonanzen gehören zum (8*S*,11*R*,12*R*)-Isomer **20aa**.

MS (70 eV): m/z (%) = 185 (8), 143 (11), 142 (100), 100 (47), 57 (12), 41 (16).

Der Umsatz von 120 mg (0.167 mmol) des 1/1 Diastereomergemisches von (8*R*,11*RS*,12*RS*)-8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)eicosensäuremethylester (**50ab/bb**) ergab analog zu oben beschriebener Vorschrift 30 mg (80.1 μ mol, 48%) des entsprechenden 1/1 Diastereomerenpaares **20ab/bb**.



Aus 40 mg (55.7 μ mol) des enantiomerenreinen (8*R*,11*R*,12*R*)-8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-5-eicosensäuremethylesters (**50ab**) bzw. aus 143 mg (0.199 mmol)

reinem **50aa** wurden 10 mg (26.7 μmol , 48%) **20ab** bzw. 50 mg (0.134 mmol, 67%) **20aa** als enantiomerenreine Produkte erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (**20aa**) = 16.3 ($c = 3.35$, DCM).

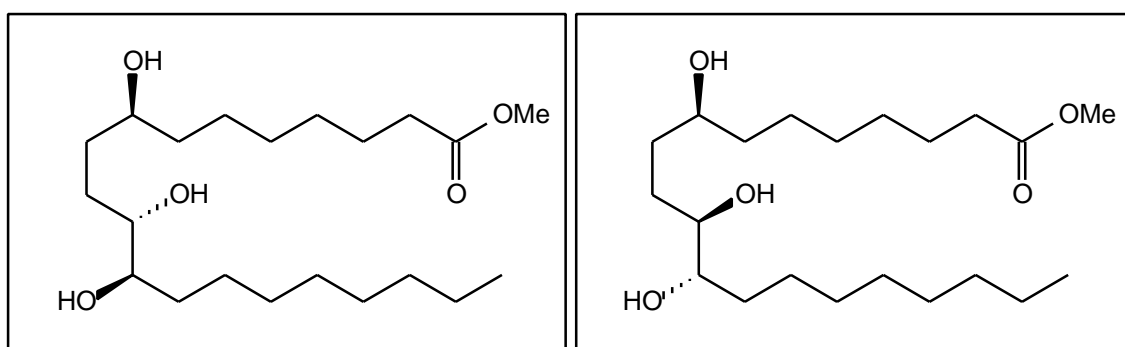
Ebenfalls nach oben beschriebener Synthese wurden 1/1 bzw. 2.7/1 Diastereomergemische von (8*S*,11*SR*,12*RS*)-8,11,12-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)eicosansäuremethylester (**50ca/da**) bzw. (8*R*,11*SR*,12*RS*)-Tris-(*t*-butyldimethylsilyloxy)eicosansäuremethylester (**50cb/db**) umgesetzt.

Ansatz (**50ca/da**: 1/1): 90 mg (0.125 mmol).

Ausbeute (**20ca/da**: 1/1): 16 mg (42.7 μmol , 34%).

Ansatz (**50ca/da**: 2.7/1): 17 mg (23.7 μmol).

Ausbeute (**20ca/da**: 2.7/1): 5 mg (13.3 μmol , 56%).



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.27 (DE)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 3.65 (s, 6 H, OCH₃, OCH₃^{*}), 3.53-3.55 (m, 2 H, H-8, H-8^{*}), 3.35-3.38 (m, 4 H, H-11, H-12, H-11^{*}, H-12^{*}), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 4 H, H-2, H-2^{*}), 1.32-1.77 (m, 56 H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 6 H, H-20, H-20^{*}).

Die mit [^{*}] gekennzeichneten Protonen gehören zum zweiten Diastereomer.

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): δ = 176.0 (s, C-1^{*}), 76.3 (d, C-12), 75.9 (d^{*}), 72.8 (d, C-8), 72.4 (C-8^{*}), 52.0 (q, OCH_3 ^{*}), 38.4 (t^{*}), 38.3 (t), 34.9 (t^{*}), 34.8 (t, C-2^{*}), 34.6 (t^{*}), 33.7 (t^{*}), 33.1 (t^{*}), 30.9 (t^{*}), 30.8 (t^{*}), 30.5 (t^{*}), 30.2 (t^{*}), 29.9 (t), 29.6 (t^{*}), 27.1 (t), 27.0 (t^{*}), 26.6 (t^{*}), 26.6 (t), 26.0 (t^{*}), 23.7 (t^{*}), 14.4 (q, C-20^{*}).

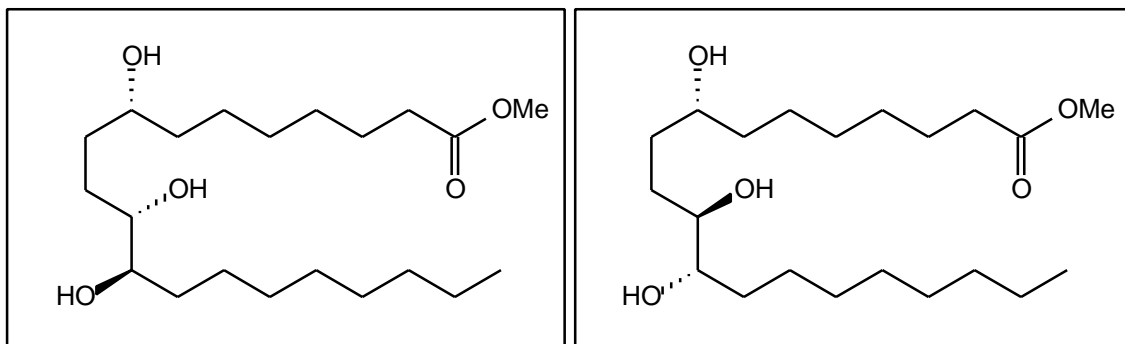
Die mit [^{*}] gekennzeichneten Resonanzen gehören zum (8*S*,11*S*,12*R*)-Isomer **20ca**.

Ansatz (**50cb/db**: 1/1): 70 mg (97.6 μmol).

Ausbeute (**20cb/db**: 1/1): 13 mg (35.5 μmol , 35%).

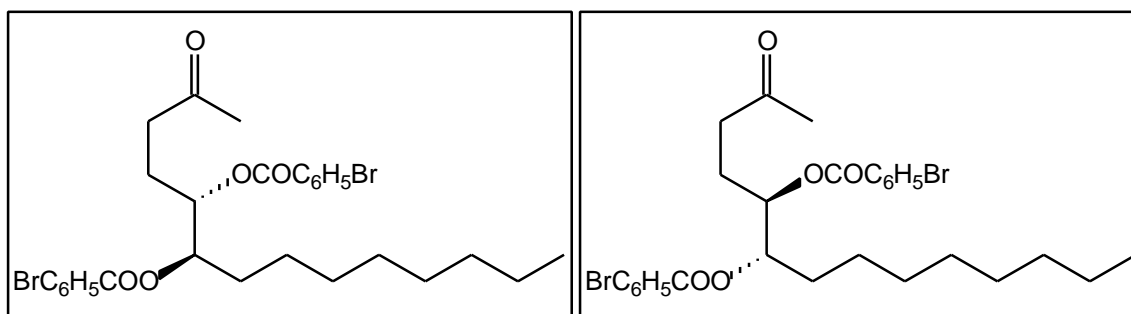
Ansatz (**50cb/db**: 2.7/1): 30 mg (41.9 μmol).

Ausbeute (**20cb/db**: 2.7/1): 10 mg (26.7 μmol , 64%).



8.3.24 5,6-Di-(*p*-brombenzoyloxy)-2-tetradecanon (**59**)

Zu einer Lösung von 300 mg (1.04 mmol, 1.0 Äquiv.) eines 2.7/1 Enantiomerengemisches von (3'*SR*,4'*RS*)-2-(3,4-Dihydroxydodecyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**49c/d**) und einer katalytischen Menge DMAP in 10 mL Pyridin wurden bei RT 685 mg (3.12 mmol, 1.5 Äquiv.) *p*-Brombenzoylchlorid getropft, und die Reaktionsmischung wurde für 6 h auf 65 °C erhitzt. Dann wurden einige Tropfen Methanol zugegeben und das Lösungsmittel in Gegenwart von Toluol unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 5/1) gereinigt, in 5 mL Acetonitril gelöst, mit 440 mg (1.18 mmol, 1.1 Äquiv.) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und 20 mg (0.128 mmol, 0.1 Äquiv.) NaI versetzt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach erneuter zweimaliger Reinigung durch SC (PE/DE: 5/1) wurden 160 mg (0.260 mmol, 25%) eines 2.7/1 Enantiomerengemisches von (5*SR*,6*RS*)-5,6-Di-(*p*-brombenzoyloxy)-2-tetradecanon (**59c/d**) als weißer Feststoff erhalten.



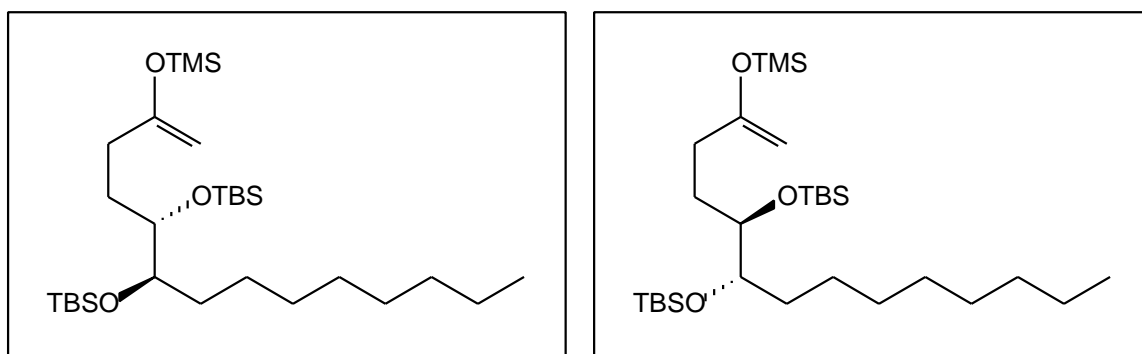
Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, Ar), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar), 7.58-7.51 (m, 4 H, Ar), 5.33-5.43 (m, 2 H, H-5, H-6), 2.58 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, H-3), 2.03-2.30 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H, H-1), 1.78-1.86 (m, 2 H), 1.26-1.43 (m, 12 H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3 H, H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.2 (s, C-2), 165.3 (s, COO), 165.2 (s, COO), 131.8 (d, Ar), 131.7 (d, Ar), 131.1 (d, Ar), 128.9 (s, Ar), 128.7 (s, Ar), 128.3 (s, Ar), 128.2 (s, Ar), 74.9 (d, C-5), 74.6 (d, C-6), 39.3 (t), 31.7 (t), 30.0 (q, C-1), 29.8 (t), 29.3 (t), 29.1 (t), 25.4 (t), 23.1 (t), 22.6 (t), 14.0 (q, C-14).

8.3.25 5,6-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-trimethylsilyloxy-1-tetradecen (60)

Zu einer Lösung von 2.33 mL (1.17 mmol, 1.6 Äquiv.) einer 0.5 M Lösung von KHMDS in Toluol in 2.3 mL trockenem THF wurde bei -78°C eine Lösung von 345 mg (0.729 mmol, 1.0 Äquiv.) eines Enantiomerengemisches von (5*SR*,6*RS*)-5,6-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-tetradecanon (**51c/d**) in 2.3 mL trockenem THF getropft und 60 min bei -78°C gerührt. Anschließend wurden 184 μL (1.46 mmol, 2.0 Äquiv.) Trimethylchlorsilan zugegeben und weitere 10 min gerührt. Nach Erwärmen auf RT wurde die Reaktionsmischung mit Pentan verdünnt und über Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurden 284 mg (0.520 mmol, 72%) eines Enantiomerengemisches von (5*SR*,6*RS*)-5,6-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-trimethylsilyloxy-1-tetradecen (**60c/d**) als farbloses Öl erhalten.



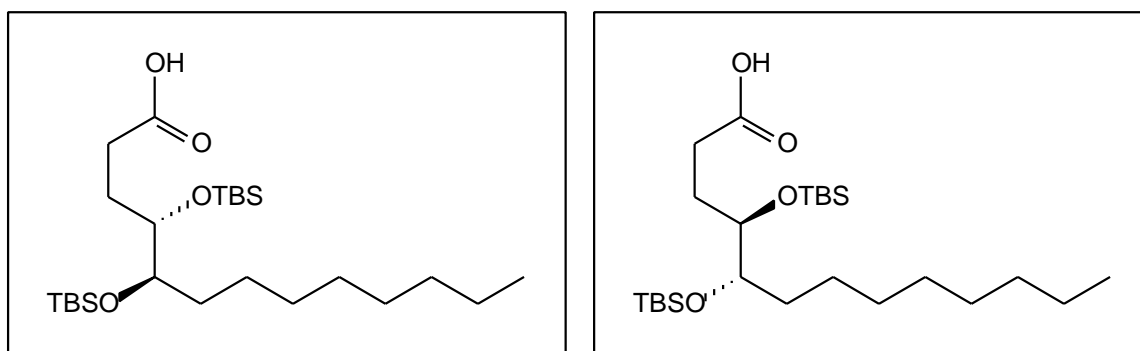
Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.83 (m, 2 H, H-1), 3.36-3.40 (m, 2 H, H-5, H-6), 1.73-1.93 (m, 2 H), 1.36-1.57 (m, 2 H), 1.07-1.21 (m, 14 H), 0.65-0.69 (m, 21 H, H-14, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -0.02-0.00 (m, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -0.20-(-0.04) (m, 12 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 159.7 (s, C-2), 89.5 (t, C-1), 75.6 (d, C-5), 75.1 (d, C-6), 33.2 (t), 32.2 (t), 31.7 (t), 30.2 (t), 29.8 (t), 29.5 (t), 29.1 (t), 25.9 (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 25.1 (t), 22.5 (t), 18.1 (s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 13.9 (q, C-14), 0.0 (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -4.6-(-4.2) (4×q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

8.3.26 4,5-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)tridecansäure (61)

Durch eine Lösung von 149 mg (0.27 mmol, 1.0 Äquiv.) eines 2.7/1 Enantiomerengemisches von (5*SR*,6*RS*)-5,6-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-trimethylsilyloxy-1-tetradecen (**60c/d**) in 3 mL eines 1/1 Lösemittelgemisches aus DCM und Methanol wurde bei -50 °C Ozon geleitet. Nachdem kein Edukt mehr detektierbar war (DC-Kontrolle), wurde die Reaktionslösung nacheinander mit O_2 und N_2 belüftet und bei -50 °C mit 86 μL (1.2 mmol, 4.4 Äquiv.) Dimethylsulfid versetzt. Nach Erwärmen der Lösung auf RT wurde noch 1 h gerührt, bevor das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 5/1) gereinigt und somit eine Ausbeute von 69 mg (0.15 mmol, 54%) eines Enantiomerengemisches von (4*SR*,5*RS*)-4,5-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)tridecansäure (**61c/d**) erzielt.

**Charakterisierung:**

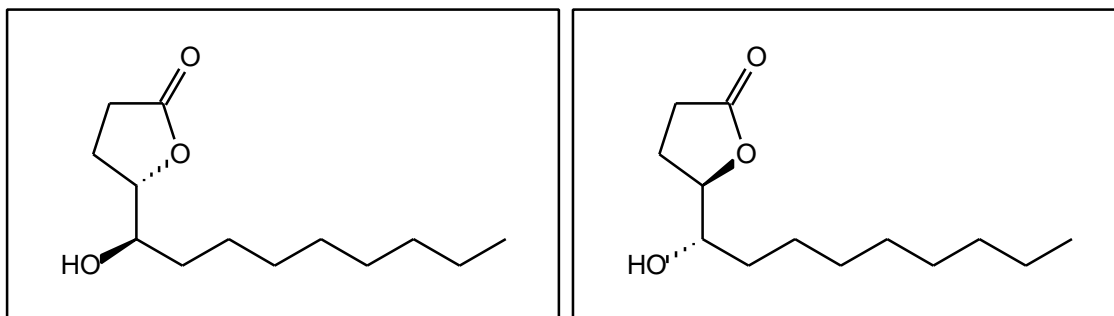
R_f-Wert: 0.15 (PE/DE: 5/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.52-3.60 (m, 2 H, H-4, H-5), 2.33-2.42 (m, 2 H, H-2), 1.68-1.81 (m, 2 H), 1.19-1.35 (m, 14 H), 0.78-0.83 (m, 21 H, H-13, SiC(CH₃)₃), -0.02-0.00 (m, 12 H, SiCH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 180.4 (s, C-1), 75.9 (d, C-4), 74.4 (d, C-5), 33.6 (t), 31.8 (t), 29.8 (t), 29.5 (t), 29.2 (t), 27.2 (t), 26.0 (q, SiC(CH₃)₃), 25.3 (t), 22.6 (t), 18.1-18.2 (2xs, SiC(CH₃)₃), 14.1 (q, C-13), -4.7-(-4.1) (4xq, SiCH₃).

8.3.27 3,4-Dihydro-5-(1-hydroxynonyl)-5H-furan-2-on (62)

Eine Lösung von 69 mg (0.145 mmol, 1.0 Äquiv.) eines 2.7/1 Enantiomerengemisches von (4*SR*,5*RS*)-4,5-Bis-(*t*-butyldimethylsilyloxy)tridecansäure (**61c/d**) in 3 mL Methanol wurde bei 0 °C mit 0.6 mL (1.8 mmol, 6.2 Äquiv.) 3 N HCl und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei RT gerührt, bevor es mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert wurde. Nach Entfernen des Methanols unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit DE/Wasser aufgenommen, und die wässrige Phase wurde dreimal mit DE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel erneut im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 1/1) gereinigt. Es wurden 22 mg (96.3 μ mol, 66%) eines 2/1 Enantiomerengemisches von (5*SR*,1'*RS*)-3,4-Dihydro-5-(1-hydroxynonyl)-5*H*-furan-2-on (**62c/d**) als farbloses Öl erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.13 (PE/DE: 1/1)

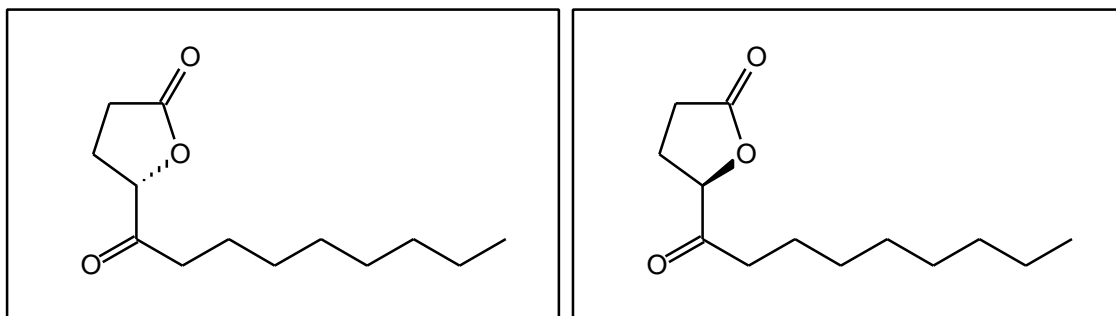
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.44 (dt, J = 7.3 Hz, 3.3 Hz, 1 H, H-5), 3.94 (m, 1 H, CHOH), 2.51-2.62 (m, 2 H, H-3), 2.11-2.42 (m, 2 H, H-4), 1.94 (bs, 1 H, OH), 1.28-1.44 (m, 14 H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 82.7 (d, C-5), 71.4 (d, CHOH), 31.8 (t), 31.8 (t), 29.5 (t), 29.4 (t), 29.2 (t), 28.7 (t), 25.6 (t), 22.6 (t), 21.1 (t), 14.0 (q, CH₃).

MS (70 eV): m/z (%) = 143 (7), 87 (8), 86 (100), 85 (22), 83 (13), 69 (29), 57 (16), 55 (16), 43 (11), 41 (14).

8.3.28 3,4-Dihydro-5-nonanoyl-5H-furan-2-on (64)

Zu einer Suspension von 12.4 mg (57.0 μ mol, 1.4 Äquiv.) PCC in 1 mL trockenem DCM wurde eine Lösung von 9 mg (39.5 μ mol, 1.0 Äquiv.) eines Enantiomerengemisches von (5*SR*, 1'*RS*)-3,4-Dihydro-5-(1-hydroxynonyl)-5*H*-furan-2-on (**63c/d**) in 0.5 mL trockenem DCM getropft. Die orange Suspension wurde 24 h bei RT gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mit DE verdünnt und über Kieselgel filtriert. Es wurden 7 mg (31.0 μ mol, 78%) des Enantiomerengemisches von (5*SR*)-3,4-Dihydro-5-nonanoyl-5*H*-furan-2-on (**64c/d**) erhalten.

**Charakterisierung:**

R_f-Wert: 0.38 (PE/DE: 1/2)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.82 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, H-5), 2.44-2.65 (m, 5 H), 2.15-2.35 (m, 1 H), 1.57-1.60 (m, 2 H, COCH₂), 1.27 (m, 12 H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 81.9 (d, C-5), 39.0 (t), 31.9 (t), 29.4 (t), 29.2 (t), 27.5 (t), 24.7 (t), 23.0 (t), 22.7 (t), 14.0 (q, CH₃).

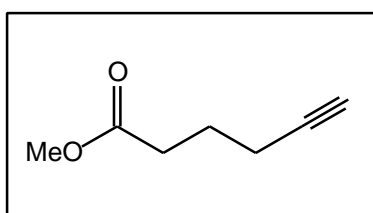
MS (70 eV): m/z (%) = 226 (1, M⁺), 142 (10), 141 (100), 123 (5), 85 (62), 71 (40), 57 (49), 55 (16), 43 (25), 41 (24).

Alternativ wurde (5*S*)-3,4-Dihydro-5-nonanoyl-5*H*-furan-2-on (**64c**) wie folgt hergestellt: Es wurden 200 mg (1.50 mmol, 1.0 Äquiv.) (2*S*)-5-Oxo-2-tetrahydrofurancarbonsäure (**65c**) unter N₂ in 5 mL trockenem DCM gelöst. Bei 0 °C wurde eine Lösung aus 0.2 mL (2.30 mmol, 3.0 Äquiv.) Oxalylchlorid in 5 mL trockenem DCM zugetropft. Nach Zugabe einer katalytischen Menge DMAP wurde 2 h bei RT gerührt und anschließend das Lösemittel und überschüssiges Oxalylchlorid im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene Säurechlorid wurde in 6 mL trockenem THF gelöst und bei -78 °C zu einer seit 2 h gerührten Mischung aus 48 mg (2.00 mmol, 1.3 Äquiv.) Magnesiumspänen und 386 mg (2.00 mmol, 1.3 Äquiv.) Octylbromid in 4 mL trockenem THF getropft. Dann wurde 60 h bei RT gerührt und die hellbraune Reaktionsmischung durch Zugabe von Eis hydrolysiert. Nach Ansäuern mit 2 N HCl wurde die wässrige Phase dreimal mit DE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch zweimalige SC (1. DE, 2. PE/DE: 1/2) gereinigt. Es wurden 175 mg (0.774 mmol, 50%, *ee*: 46%) (5*S*)-3,4-Dihydro-5-nonanoyl-5*H*-furan-2-on (**64c**) erhalten.

Aus 200 mg (1.50 mmol) (2*R*)-5-Oxo-2-tetrahydrofurancarbonsäure (**65d**) wurden nach analoger Durchführung nach Reduzierung der Reaktionszeit von 60 auf 8 h 202 mg (0.894 mmol, 58%, *ee*: 82%) des entsprechenden (*R*)-Furanons **64d** erhalten.

8.3.29 5-Hexinsäuremethylester (**74**)

In 20 mL DCM wurden 5.13 g (45.8 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hexinsäure, 5.10 mL (126 mmol, 2.7 Äquiv.) Methanol und 60 mg *p*-Toluolsulfonsäure gelöst und 26 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wurde durch Destillation entfernt, und es wurden 5.54 g (43.9 mmol, 96%) 5-Hexinsäuremethylester (**74**) als farblose Flüssigkeit erhalten.



Charakterisierung:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 2.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, H-2), 2.27 (dt, *J* = 2.7 Hz, 6.9 Hz, 2 H, H-4), 1.99 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H, H-6), 1.78-1.92 (m, 2 H, H-3).

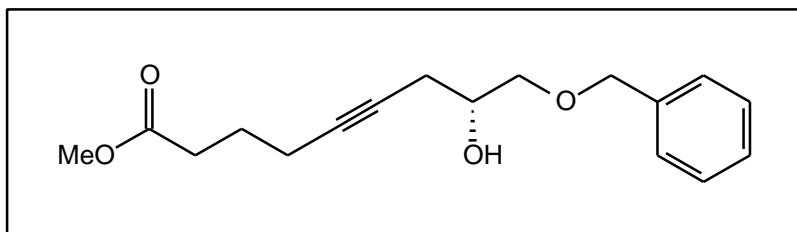
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (s, C-1), 83.1 (d, C-6), 69.0 (s, C-5), 51.5 (q, OCH₃), 32.5 (t, C-2), 23.5 (t, C-3), 17.7 (t, C-4).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 125 (3), 111 (19), 98 (20), 97 (11), 95 (52), 94 (21), 84 (100), 74 (42), 68 (10), 67 (70), 66 (29), 65 (33), 59 (31), 55 (42), 53 (10), 51 (11), 43 (45), 42 (12), 41 (50), 40 (11), 39 (61), 38 (12).

8.3.30 (*R*)-9-Benzyloxy-8-hydroxy-5-noninsäuremethylester (**72b**)

Unter N₂ wurden 1.92 g (12.1 mmol, 2.0 Äquiv.) 5-Hexinsäuremethylester (**74**) in 30 mL trockenem THF gelöst. Bei -78 °C wurden nacheinander 7.00 mL (11.2 mmol, 1.8 Äquiv.) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in *n*-Hexan und 1.40 mL (11.2 mmol, 1.8 Äquiv.) frisch destilliertes BF₃·OEt₂ zugetropft und nach jeder Zugabe 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 1.00 g (6.09 mmol, 1.0 Äquiv.) (-)-Benzyl-(*R*)-glycidylether (**69b**) in 3 mL trockenem THF zugefügt und weitere 2.5 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und über Kieselgel

filtriert. Das nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde auf Kieselgel präadsorbiert und durch SC (PE/DE: 1/1) gereinigt. Es wurden 710 mg (2.44 mmol, 40%) (*R*)-9-Benzyloxy-8-hydroxy-5-noninsäuremethylester (**72b**) erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.22 (PE/DE: 1/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.23-7.40 (m, 5 H, Ar), 4.56 (s, 2 H, OCH₂), 3.85-3.95 (m, 1 H, H-8), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.58 (dd, J = 4.0 Hz, 9.5 Hz, 1 H, H-9), 3.47 (dd, J = 6.5 Hz, 9.5 Hz, 1 H, H-9), 2.65 (bs, 1 H, OH), 2.37-2.45 (m, 4 H, H-2, H-7), 2.17-2.26 (m, 2 H, H-4), 1.71-1.85 (m, 2 H, H-3).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (s, C-1), 137.9 (s, Ar), 128.4 (d, Ar), 127.7 (d, Ar), 127.7 (d, Ar), 81.3 (s, C-5), 76.7 (s, C-6), 73.3 (t, C-9), 73.0 (t, OCH₂Ph), 69.1 (d, C-8), 51.5 (q, OCH₃), 32.8 (t, C-2), 24.0 (t), 23.8 (t), 18.2 (t, C-4).

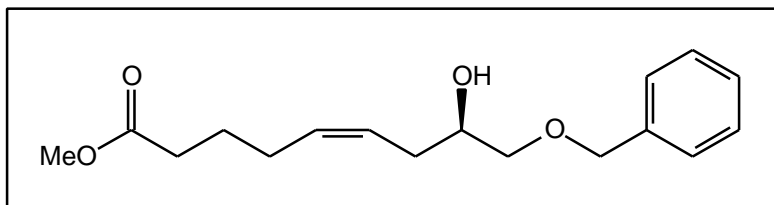
MS (70 eV, nach Trimethylsilylierung): m/z (%) = 261 (1), 241 (6), 223 (4), 212 (9), 181 (4), 117 (6), 92 (9), 91 (100), 73 (18), 65 (5).

[α]_D²⁰ (72b**)** = -16.3 (c = 4.10, DE).

8.3.31 (5*Z*,8*R*)-9-Benzyloxy-8-hydroxy-5-nonensäuremethylester (**81b**)

Eine Mischung von 950 mg *Lindlar*-Katalysator in 4 mL Methanol wurde 30 min unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck und RT gerührt. Dann wurde eine Lösung von 400 mg (1.38 mmol, 1.0 Äquiv.) (*R*)-9-Benzyloxy-8-hydroxy-5-noninsäuremethylester (**72b**) in 4 mL Methanol zugefügt und 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgel filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 1/1) gereinigt. Es wurden 300 mg (1.02 mmol, *dr*: 46/1, 74%)

(5*Z*,8*R*)-9-Benzyloxy-8-hydroxy-5-nonensäuremethylester (**81b**) als farblose Flüssigkeit erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.25 (PE/DE: 1/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.39 (m, 5 H, Ar), 5.38-5.55 (m, 2 H, H-5, H-6), 4.55 (s, 2 H, OCH₂Ph), 3.84-3.85 (m, 1 H, H-8), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.51 (dd, J = 3.4 Hz, 9.4 Hz, 1 H, H-9), 3.37 (dd, J = 7.3 Hz, 9.4 Hz, 1 H, H-9), 2.44 (bs, 1 H, OH), 2.23-2.34 (m, 4 H), 2.03-2.21 (m, 2 H), 1.62-1.76 (m, 2 H, H-3).

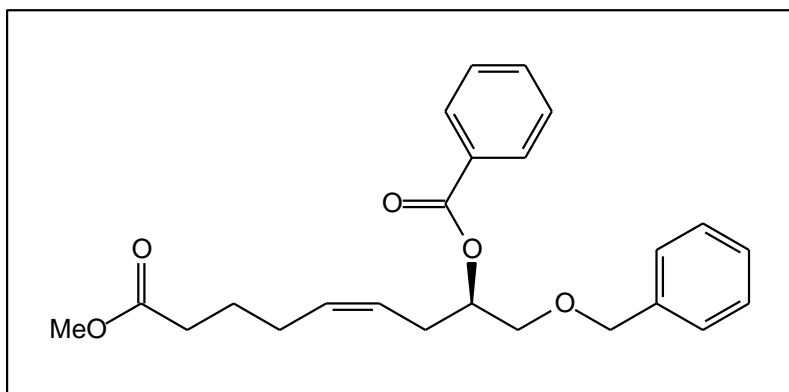
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 173.8 (s, C-1), 137.9 (s, Ar), 131.4 (d, C-5), 128.4 (d, Ar), 127.7 (d, Ar), 127.7 (d, Ar), 125.8 (d, C-6), 73.9 (t, C-9), 73.4 (t, OCH₂Ph), 70.2 (d, C-8), 51.5 (q, OCH₃), 33.4 (t, C-2), 31.3 (t, C-7), 26.6 (t, C-4), 24.7 (t, C-3).

MS (70 eV, nach Trimethylsilylierung): m/z (%) = 243 (9), 223 (3), 214 (9), 159 (4), 129 (4), 121 (3), 117 (4), 102 (4), 92 (9), 91 (100), 73 (15).

$[\alpha]_D^{20}$ (**81b**) = 11.9 (c = 5.45, DE).

8.3.32 (5*E*,8*R*)-8-Benzoyloxy-9-benzyloxy-5-nonensäuremethylester (**82b**)

Eine Lösung von 520 mg (1.78 mmol, 1.0 Äquiv.) (5*Z*,8*R*)-9-Benzyloxy-8-hydroxy-5-nonensäuremethylester (**81b**) in 50 mL trockenem Pyridin wurde bei 0 °C mit 300 mg (2.12 mmol, 1.2 Äquiv.) Benzoylchlorid versetzt und 2.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Eis hydrolysiert, mit DE verdünnt und nacheinander mit 2 N HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wurde das Lösemittel unter Vakuum entfernt, und das erhaltene Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 4/1) gereinigt. Es wurden 540 mg (1.36 mmol, 76%) (5*E*,8*R*)-8-Benzoyloxy-9-benzyloxy-5-nonensäuremethylester (**82b**) als farbloses Öl erhalten.

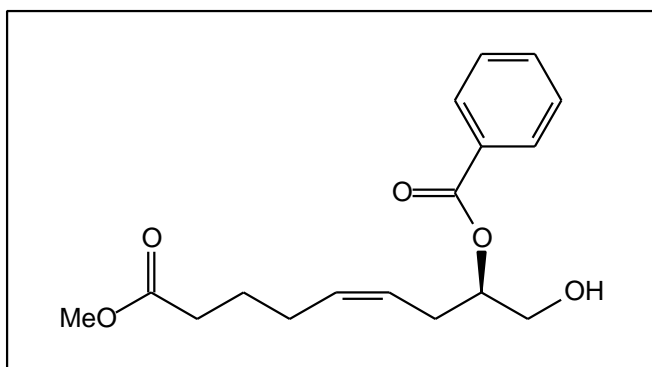
**Charakterisierung:**

R_f-Wert: 0.68 (PE/DE: 1/1)

MS (70 eV): m/z (%) = 365 (1), 289 (2), 274 (3), 244 (2), 214 (2), 183 (3), 168 (8), 166 (14), 151 (9), 133 (8), 123 (7), 107 (9), 106 (11), 105 (100), 94 (11), 92 (11), 91 (66), 79 (10), 77 (34).

8.3.33 (5E,8R)-8-Benzoyloxy-9-hydroxy-5-nonen säuremethylester (83b)

Bei -30 °C wurde eine Lösung von 200 mg (0.505 mmol, 1.0 Äquiv.) (5E,8R)-8-Benzoyloxy-9-benzyloxy-5-nonen säuremethylester (**82b**) in 3 mL trockenem DCM nacheinander mit 880 µL (12.0 mmol, 23.1 Äquiv.) Ethanthiol und 208 mg (1.56 mmol, 3.0 Äquiv.) AlCl₃ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 3 h auf RT erwärmt, anschließend mit DE verdünnt und nacheinander mit gesättigten Lösungen von NaHCO₃, NH₄Cl und NaCl gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (PE/DE: 1/1) gereinigt. Es wurden 53 mg (0.292 mmol, 58%) (5E,8R)-8-Benzoyloxy-9-hydroxy-5-nonen säuremethylester (**83b**) als farbloses Öl erhalten.



Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.21 (PE/DE: 1/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.02-8.08 (m, 2 H, Ar), 7.27-7.61 (m, 3 H, Ar), 5.46-5.52 (m, 2 H, H-5, H-6), 5.11-5.23 (m, 1 H, H-8), 3.80-3.89 (m, 2 H, H-9), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 2.38-2.68 (m, 2 H, H-7), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, H-2), 2.08-2.15 (m, 2 H, H-4), 1.62-1.76 (m, 2 H, H-3).

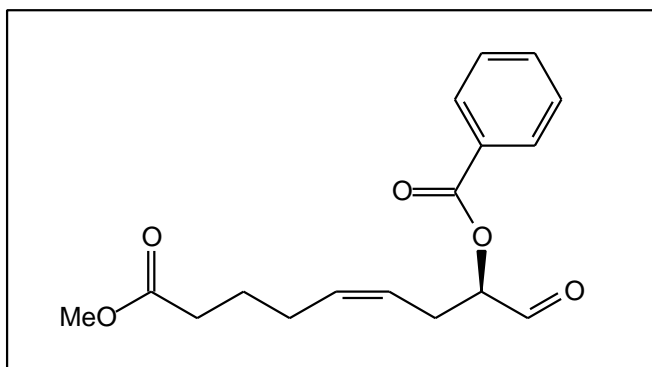
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 173.8 (s, C-1), 166.1 (s, COOPh), 133.1 (d, C-5), 132.0 (d, Ar), 129.6 (d, Ar), 128.4 (d, Ar), 124.5 (d, C-6), 75.6 (d, C-8), 64.2 (t, C-8), 51.5 (q, OCH₃), 33.3 (t, C-2), 28.6 (t, C-7), 26.6 (t, C-4), 24.6 (t, C-3).

MS (70 eV, nach Trimethylsilylierung): m/z (%) = 256 (9), 241 (2), 225 (3), 196 (2), 179 (26), 166 (19), 155 (15), 140 (13), 135 (10), 134 (12), 106 (14), 105 (100), 92 (9), 77 (33), 73 (27).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ (**83b**) = -2.2 (c = 9.18, DE).

8.3.34 (5E,8R)-8-Benzoyloxy-8-formyl-5-nonensäuremethylester (78b)

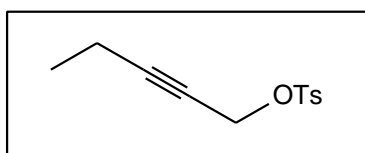
Zu einer Lösung von 5.8 μL (82.0 μmol , 2.0 Äquiv.) DMSO in 0.5 mL DCM wurde bei -65 °C eine Lösung von 5.2 μL (61.0 μmol , 1.5 Äquiv.) Oxalylchlorid in 0.2 mL DCM getropft und 15 min gerührt. Dann wurde eine Lösung von 12.6 mg (41.0 μmol , 1.0 Äquiv.) (5E,8R)-8-Benzoyloxy-9-hydroxy-5-nonensäuremethylester (**83b**) in 0.5 mL DCM zugefügt und bei -65 °C weitere 30 min gerührt. Nach Zugabe von 16.4 μmol (0.118 mmol, 2.9 Äquiv.) Triethylamin wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt, mit DE verdünnt, nacheinander mit 1 N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die erhaltene Lösung wurde eingengt und direkt mittels GC-MS analysiert.

**Charakterisierung:**

MS (70 eV): m/z (%) = 273 (1, $M^+ - OCH_3$), 245 (2), 164 (3), 150 (8), 122 (9), 105 (100), 104 (12), 81 (13), 77 (34).

8.3.35 2-Pentynyl-1-tosylat (85)

Bei -10 °C bis -5 °C wurde eine Lösung von 1.00 g (11.8 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Pentin-1-ol (**79**) in 7.1 mL trockenem THF mit 3.37 g (17.7 mmol, 1.5 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 1.33 g (23.6 mmol, 2.0 Äquiv) fein gemahlenem KOH versetzt und anschließend bei -10 °C 4 h gerührt. Zur Reaktionslösung wurden 6 mL gesättigte NaCl-Lösung gegeben, und die wässrige Phase wurde viermal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch SC (PE/DE: 10/1) gereinigt. Es wurden 2.78 g (11.7 mmol, 99%) 2-Pentynyl-1-tosylat (**85**) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Charakterisierung:**

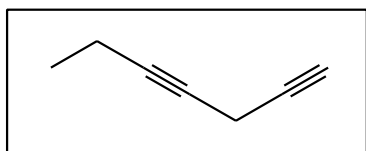
R_f-Wert: 0.17 (PE/DE: 10/1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, Ar), 4.69 (t, J = 2.2 Hz, 2 H, H-1), 2.44 (s, 3 H, CH_3 Ar), 2.08 (tq, J = 2.2 Hz, 7.5 Hz, 2 H, H-4), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, H-5).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 144.9 (s, Ar), 133.3 (s, Ar), 129.7 (d, Ar), 128.0 (d, Ar), 91.7 (s, C-3), 71.2 (s, C-2), 58.7 (t, C-1), 21.6 (q, CH_3Ar), 13.1 (q, C-5), 12.3 (t, C-4).

8.3.36 1,4-Heptadiin (77)

Zu einer gerührten Suspension von 1.55 g (16.8 mmol, 1.5 Äquiv.) Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex in 14 mL trockenem DMSO wurden bei 5 °C 2.67 g (11.2 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Pentynyl-1-tosylat (**85**) getropft und 20 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eis hydrolysiert und die wässrige Phase viermal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum bis 460 mbar entfernt. Es wurden 720 mg (7.82 mmol, 65%) 1,4-Heptadiin (**77**) als braunes Öl erhalten.



Charakterisierung:

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.30-3.36 (m, 2 H, H-3), 2.08 (tq, J = 2.2 Hz, 7.5 Hz, 2 H, H-6), 1.03-1.17 (m, 2 H, H-7).

MS (70 eV): m/z (%) = 92 (88, M^+), 91 (100), 77 (18), 74 (13), 65 (39), 63 (26), 62 (12), 51 (34), 50 (16), 39 (13).

9 LITERATUR

- ¹ F. Pietra, *A Secret World*, **1990**, Birkhäuser Verlag, Basel.
- ² http://www.bsh.de/Weitere_Veroeffentlichungen/DHZ/Kurzfassung/bsh_5193_bsh-493_493110.htm, H. Laatsch, 11.07.02.
- ³ http://www.awi-bremerhaven.de/Pelagic/Sections/MarineChemistry/Koeck_index-d.html, M. Köck, 18.02.02.
- ⁴ W.H. Gerwick, D.G. Nagle, P.J. Proteau: *Oxylipins from marine invertebrates* in: Topics in Current Chemistry, **1993**, 167, Springer-Verlag, Berlin.
- ⁵ H. Niwa, K. Wakamatsu, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4543.
- ⁶ B.J. Baker, R.K. Okuda, P.T.K. Yu, P.J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2976.
- ⁷ M. Fukushima, T. Kato, Y. Yamada, I. Kitagawa, S. Koruzumi, P.J. Scheuer, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **1985**, 26, 980.
- ⁸ Urania Tierreich, Wirbellose Tiere 2, 1. Auflg., **1994**, Urania-Verlag, Leipzig.
- ⁹ D.L. Holland, J. East, K.H. Gibson, E. Clayton, A. Oldfield, *Prostaglandins*, **1985**, 29, 1021.
- ¹⁰ E.M. Hill, D.L. Holland, K.H. Gibson, E. Clayton, A. Oldfield, *Proc. R. Soc. Lond. B*, **1988**, 234, 455.
- ¹¹ E.M. Hill, D.L. Holland, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **1992**, 247, 41.
- ¹² W.-C. Song, D.L. Holland, E.M. Hill, *Proc. R. Soc. Lond. B*, **1990**, 241, 9.
- ¹³ W.-C. Song, D.L. Holland, K.H. Gibson, E. Clayton, A. Oldfield, *Biochim. Biophys. Acta*, **1990**, 239, 1047.
- ¹⁴ E.M. Hill, D.L. Holland, J. East, *Biochim. Biophys. Acta*, **1993**, 297, 1157.
- ¹⁵ R. Anton, L. Puig, T. Esgleyes, J. M. De Moragas, L.Vila, *J. Invest. Dermatol.*, **1998**, 303, 110.
- ¹⁶ T. Kato, Y. Yamaguchi, S.-I. Ohnuma, T. Uyehara, T. Namai, M. Kodamam, Y. Shiobara, *Chem. Lett.*, **1986**, 577.
- ¹⁷ R. L. Jones, P. J. Kerry, N.L. Poyser, I. C. Walker, N.H. Wilson, in: *Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids*, **1978**, Pergamon Press, Oxford.
- ¹⁸ a) W. L. Wu, Y.L. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1993**, 24, 3081; b) S. Lumin, J.R. Falck, J. Capdevila, A. Karara, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2091; c) P.M. Demin, L.L. Vasiléva, G.I. Myagkova, K.K. Pivnitskii, *Bioorg. Khim.*, **1991**, 17, 1133;

- d) S. Lumin, P. Yadagiri, J.R. Falck, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4237; e) J.S. Yadav, V. Prahlad, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 641.
- 19 J. Glastrup, *J. Chromatogr. A*, **1998**, 827, 133.
- 20 C.R. Pace-Asciak, *Mass Spectra of Prostaglanins and Related Products*, **1989**, Raven Press, New York.
- 21 D.N. Brattesani, C.H. Heathcock, *Synthetic Commun.*, **1973**, 245; E. Dunach, R.L. Halterman, K.P. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1664; R.L. Mulholland, A.R. Chamberlin, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1082.
- 22 M. Bengtsson, T. Liljefors, *Synthesis*, **1987**, 250.
- 23 W. Francke, F. Schröder, P. Philipp, H. Meyer, V. Sinnwell, G. Gries, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 363.
- 24 E. Keinan, S.C. Sinha, A. Sinha-Baghi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1991**, 3333.
- 25 M.-A. Boaventura, J. Drouin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 6, 1015.
- 26 W. Adam, C. Sahin, M. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 117, 1695.
- 27 E.F. Magoon, L.H. Slaugh, *Tetrahedron*, **1967**, 23, 4509.
- 28 K.N. Campbell, T.L. Eby, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63, 2683; R.A. Benkeser, G. Schroll, D.M. Sauve, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 3378; H.O. House, E.F. Kinloch, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 747.
- 29 H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth. V*, **1973**, 880.
- 30 C.R. Hauser, B.E. Hudson jr., *Org. React. I*, **1942**, 266.
- 31 A.P. Krapcho, J. Diamanti, C. Cayen, R. Bingham, *Org. Synth. 47*, **1967**, 20; D.F. Taber, L.J. Silverberg, E.D. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 6639; F. Leyendecker, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 349; A.J. Sanchez, J.P. Konopelski, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5445.
- 32 E.R. Riegel, F. Zwiilmeyer, *Org. Synth. II*, **1943**, 126.
- 33 L.N. Mander, S.P. Sethi, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5425.
- 34 M.T. Reetz, H. Haning, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7395.
- 35 C.J. Sih, C.-S. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 570; T. Oishi, H. Akita, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **1983**, 41, 1031.
- 36 M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Komobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 629; R. Noyori, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4259; D. J. Ager, S. A. Laneman, *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, 8, 3327.
- 37 D.F. Taber, L.J. Silverberg, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4227.
- 38 R. Criegee, *Liebigs Ann. Chem.*, **1936**, 75; M. Schröder, *Chem. Rev.*, **1980**, 80, 187.

- ³⁹ K.A. Hofmann, *Chem. Ber.*, **1912**, 45, 3329.
- ⁴⁰ N.A. Milas, S. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 1302.; N.A. Milas, J.H. Trepagnier, J.T. Nolan, M.I. Hioppulos, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 4730.
- ⁴¹ V. VanRheenen, R.C. Kelly, D. Cha, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1973.
- ⁴² M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 766.
- ⁴³ T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, **1991**, Wiley, New York.
- ⁴⁴ W.E. Parham, E.L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 4187.
- ⁴⁵ J. Muzart, *Synthesis*, **1993**, 11.
- ⁴⁶ F. Bennett, D.W. Knight, G. Fenton, *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1543.
- ⁴⁷ E.J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6190.
- ⁴⁸ E.J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D.H. Hua, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 34, 55; F. Sainte, B. Serckx-Poncin, A.M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1428.
- ⁴⁹ R.F. Newton, D.P. Reynolds, M.A.W. Finch, D.R. Kelly, S.M. Roberts, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3981.
- ⁵⁰ M. Donike, *J. Chromatogr.*, **1975**, 115, 591.
- ⁵¹ J.A. Marshall, R. Sedrani, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5496.
- ⁵² J.N. Denis, A. Krief, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, 1006.
- ⁵³ M.E. Jung, W.A. Andrew, P.L. Ornstein, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 48, 4175.
- ⁵⁴ Y. Ukaji, N. Konmoto, T. Fujisawa, *Chem. Lett.*, **1989**, 1623.
- ⁵⁵ G. Balme, J. Goré, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3336.
- ⁵⁶ E. Marcantoni, F. Nobili, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4183.
- ⁵⁷ E.J. Corey, J. William Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647.
- ⁵⁸ E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1975**, 617; L.J. Zakharkin, J.M. Khorlina, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 619.
- ⁵⁹ P. Baekstroem, L. Li, M. Wickramatne, T. Norin, *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 423.
- ⁶⁰ A. Maerker, *Org. React.*, **1965**, 14, 270; I. Gosney, A.G. Rowley, *Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis*, **1979**, 17, J.I.G. Cadogan (Hrsg.), Academic Press, London.
- ⁶¹ J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.*, **1974**, 74, 87; W.S. Wadsworth, *Org. React.*, **1977**, 25, 73.
- ⁶² N.A. Porter, C.B. Ziegler, F.F. Khouri, D.H. Roberts, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2252.

- 63 H.J. Bestmann, W. Stransky, O. Vostrowsky, *Chem. Ber.*, **1976**, 109, 1694.
- 64 E. Vedejs, C.F. Marth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3948.
- 65 H.C. Kolb, M.S. van Nieuwenzhe, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2483; B.H. McKee, D.G. Gilheany, K.B. Sharpless, *Org. Synth.*, **1991**, 47, 47.
- 66 R.A. Johnson, K.B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Dihydroxylation* in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **2000**, 2nd Edition, Wiley-VCH, Weinheim.
- 67 E.N. Jacobsen, I. Markó, W.S. Mungall, G. Schröder, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1968.
- 68 L. Wang, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7568.
- 69 z.B. T. Honda, S. Horiuchi, H. Mizutani, K. Kanai, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4944; R. Imashiro, O. Sakurai, T. Yamashita, H. Horikawa, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 10657.
- 70 J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 512; G.R. Sullivan, J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2143; I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4092.
- 71 J.M. Seco, E. Quinoá, R. Rigüera, *Tetrahedron Asymm.*, **2000**, 11, 2781.
- 72 J. d'Angelo, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 2979.
- 73 H.O. House, M. Gall, H.D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 2361.
- 74 A. Hernandez, M. Marcos, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2683.
- 75 K. Kaneda, N. Kii, K. Jitsukawa, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2595.
- 76 T. Morita, Y. Okamoto, H. Sakurai, *Synthesis*, **1981**, 32.
- 77 G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Synthesis*, **1982**, 245.
- 78 K. Blau, J. Halket, *Handbook of Derivatives for Chromatography*, 2nd Edition, **1993**, John Wiley & Sons, Chichester.
- 79 E.A. Anderson, J.E.P. Davidson, J.R. Harrison, P.T. O'Sullivan, J.W. Burton, I. Collins, A. Holmes, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1943.
- 80 K.N. Slessor, G.G.S. King, D.R. Miller, M.L. Winston, T.L. Cutforth, *J. Chem. Ecol.*, **1985**, 11, 1659.
- 81 O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1.
- 82 M. Avignon-Tropis, M. Treilhou, J.R. Pougny, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 7279.
- 83 K.C. Nicolaou, R.E. Zipkin, R.E. Dolle, B.D. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 3548; H.C. Brown, U.S. Racherla, S.M. Sing, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 24, 2411.
- 84 N. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Ichiwa, K. Fuji, E. Fujita, *Chem. Lett.*, **1979**, 97.
- 85 K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1651.

10 ANHANG

10.1 Abkürzungsverzeichnis

AD	asymmetrische Dihydroxylierung
ALA	Acetylmilchsäure
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
bs	breites Singulett
Bu	Butyl
CAM	Chlorameisensäuremethylester
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dublett
ddd	Dublett von Dublett von Dublett
DE	Diethylether
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMC	Dimethylcarbonat
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyltetrahydro-2-(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett von Triplett
EA	Ethylacetat
EDA	Ethylendiamin
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	electron impact
Et	Ethyl

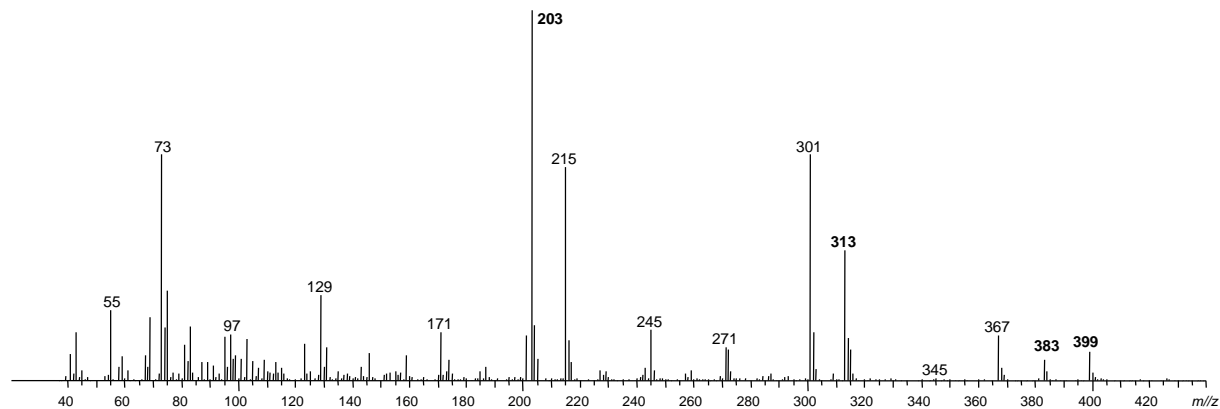
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
HEPE	Hydroxyeicosapentaensäure
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HpEPE	Hydroperoxyeicosapentaensäure
HpETE	Hydroperoxyeicosatetraensäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
i.D.	Innendurchmesser
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
m	Multipllett
<i>m/z</i>	Quotient aus Masse und Ladung
Me	Methyl
MEM	Methoxymethyl
MHFA	Monohydroxyfettsäuren
MOM	Methoxyethoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MSTFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)-trifluoracetamid
MTPA	2-Methoxy-2-phenyl-2-trifluormethylelessigsäure
NHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernresonanz
OTf	Triflat
PCC	Pyridiniumchlorochromat
q	Quartett
qi	Quintett
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS-	<i>tertiär</i> -Butyldimethylsilyl-

TCF	terminales Carboxylfragment
TFA	Trifluoracetyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THFA	Trihydroxyfettsäuren
THP	Tetrahydropyranyl
TIC	Totalionenstromchromatogramm
TIPSCl	Triisopropylsilylchlorid
TMF	terminales Methylfragment
TMS	Trimethylsilyl
TMSOH	Trimethylsilanol
TsCl	Tosylchlorid
TsOH	Toluolsulfonsäure

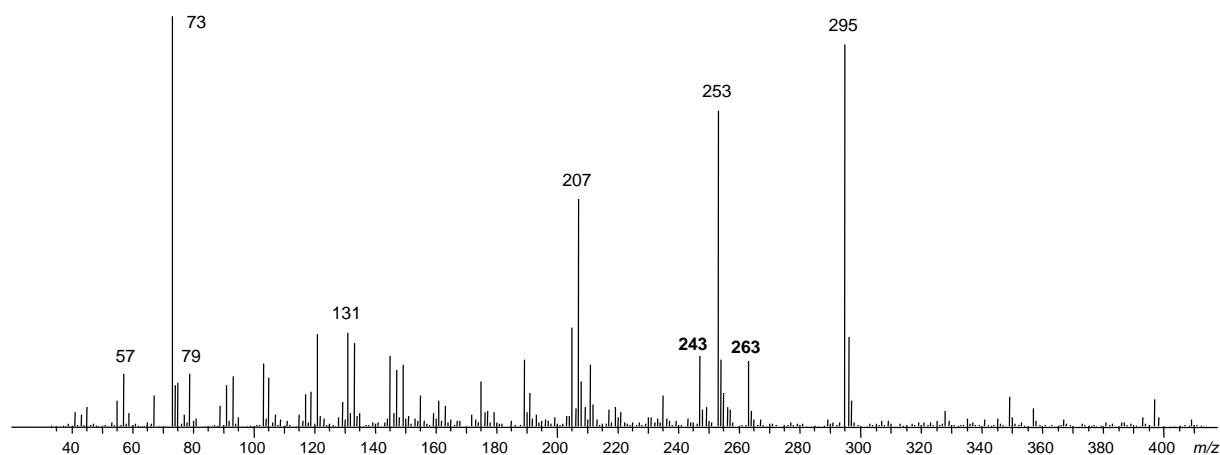
10.2 Massenspektren verschiedener Mono-, Di- und Trihydroxycarbonsäureester im Extrakt von *E. modestus*

Die für die Charakterisierung entscheidenden Ionen sind **fett** hervorgehoben. Den angegebenen Substanzen sind teilweise andere Verbindungen überlagert.

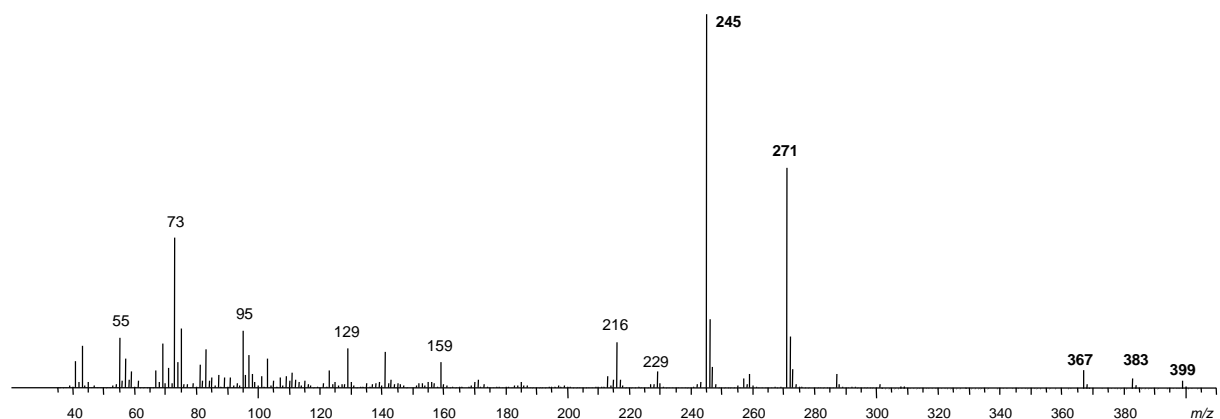
5-Trimethylsilyloxyeicosansäuremethylester (M = 414)

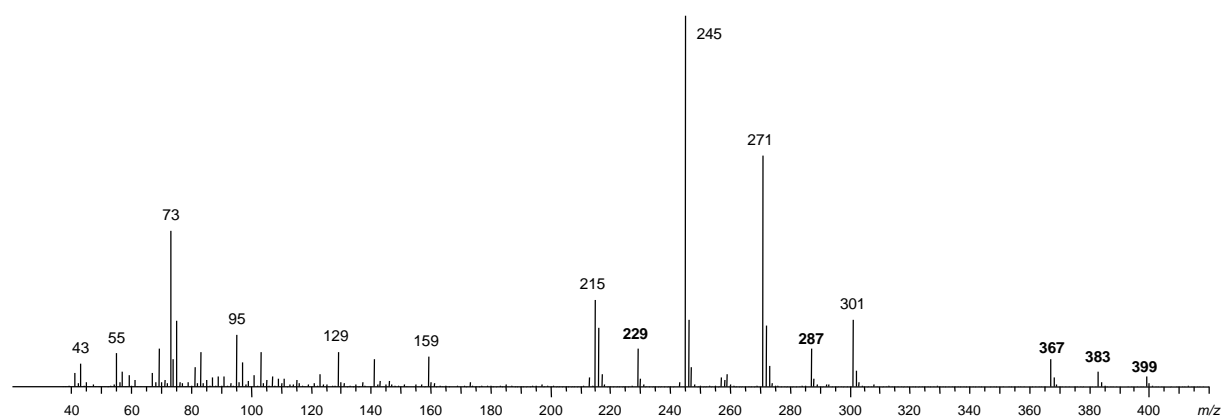
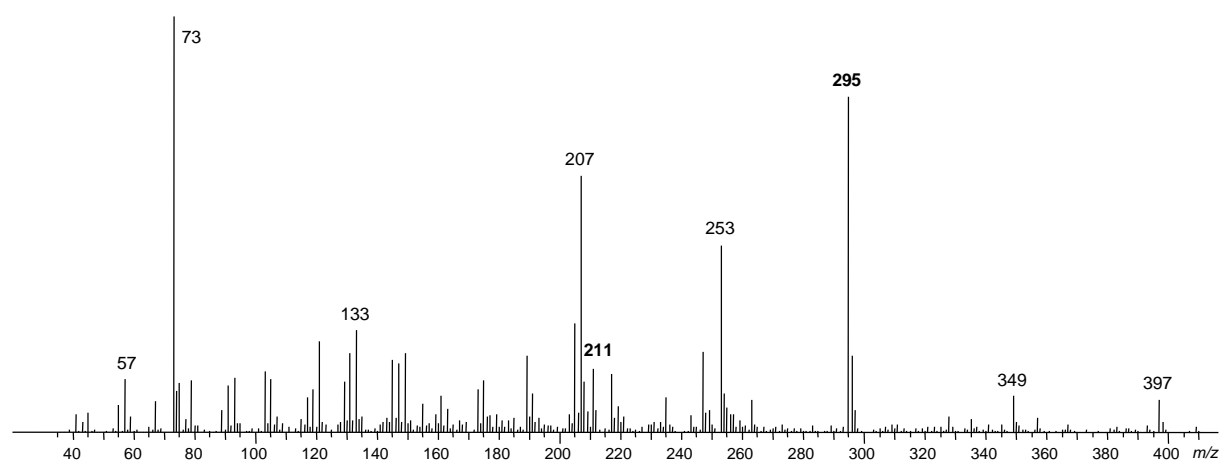
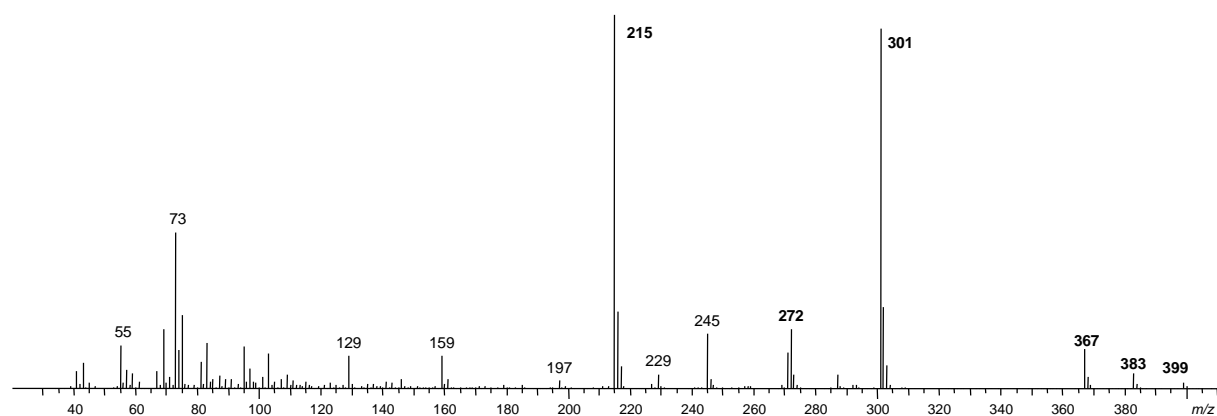


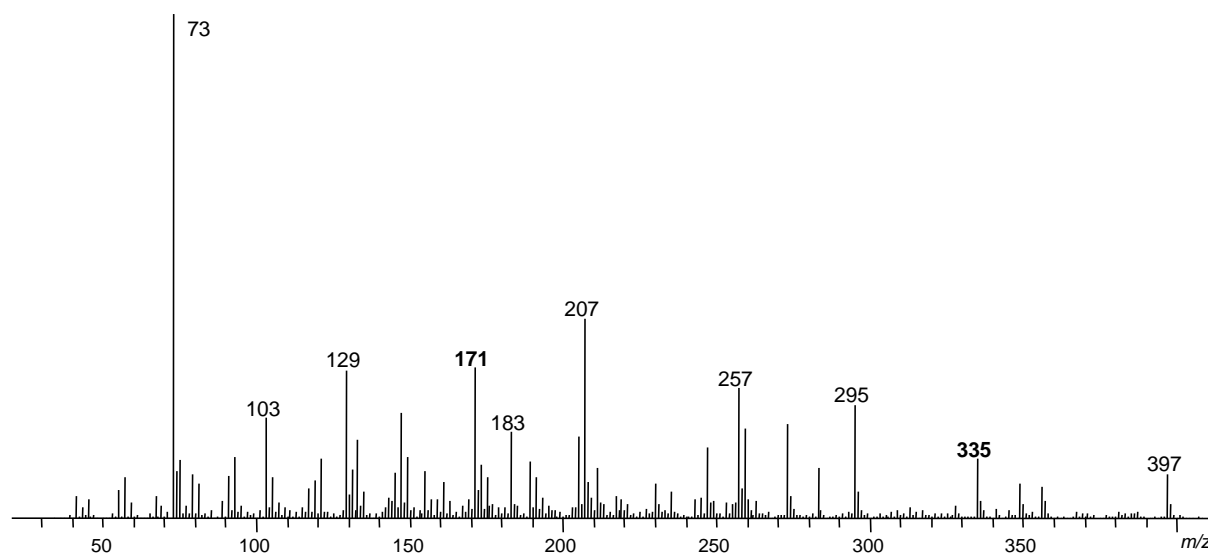
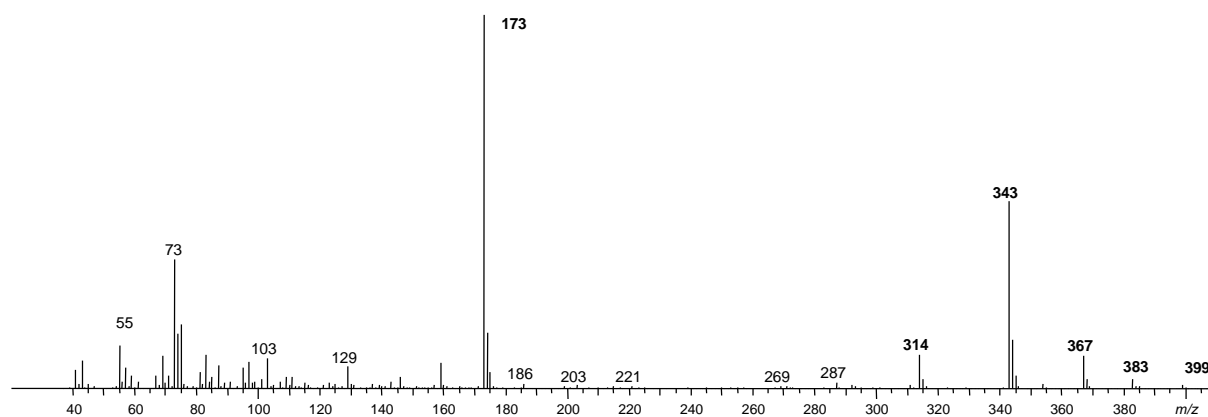
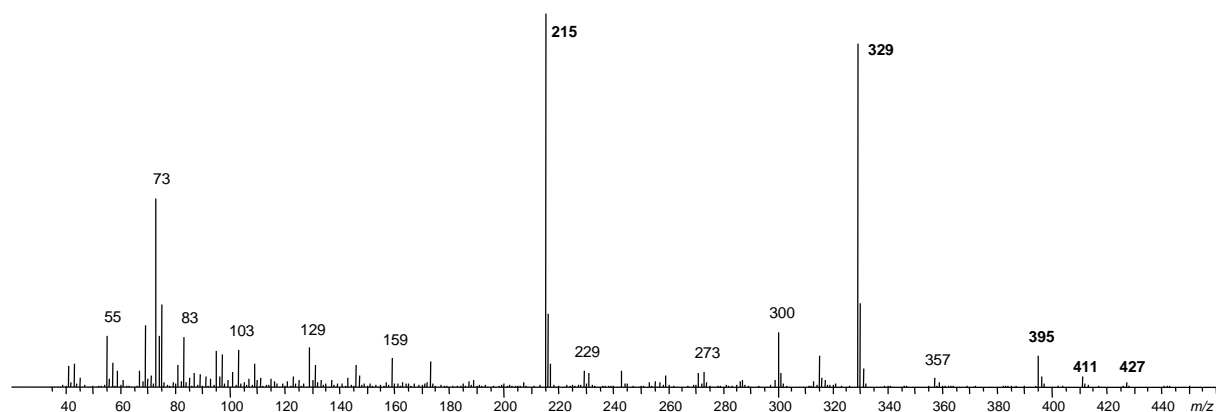
8-Trimethylsilyloxy-5,9,11,14,17-eicosapentaensäuremethylester (M = 404)

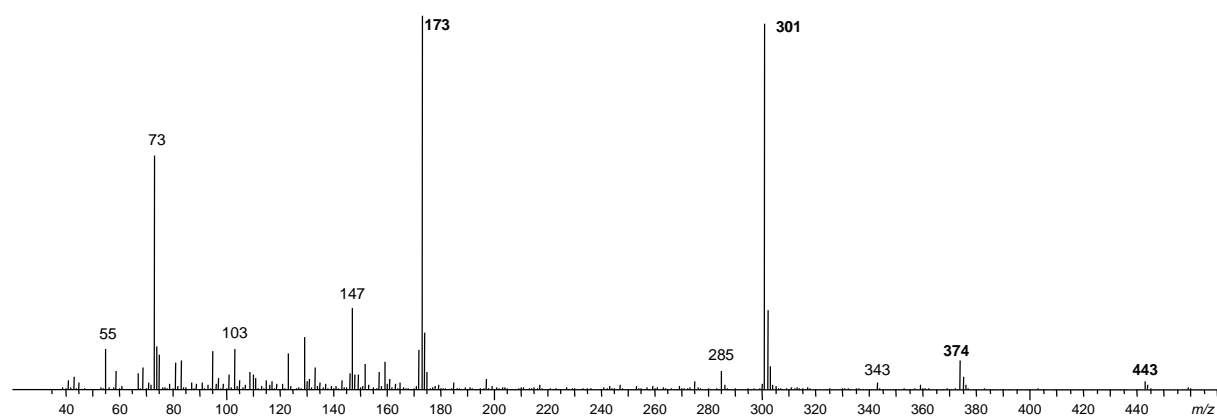
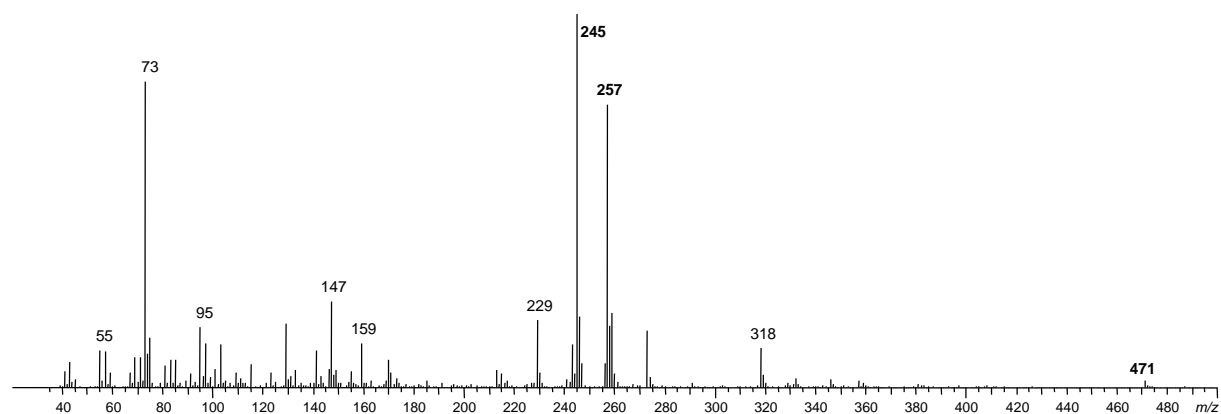
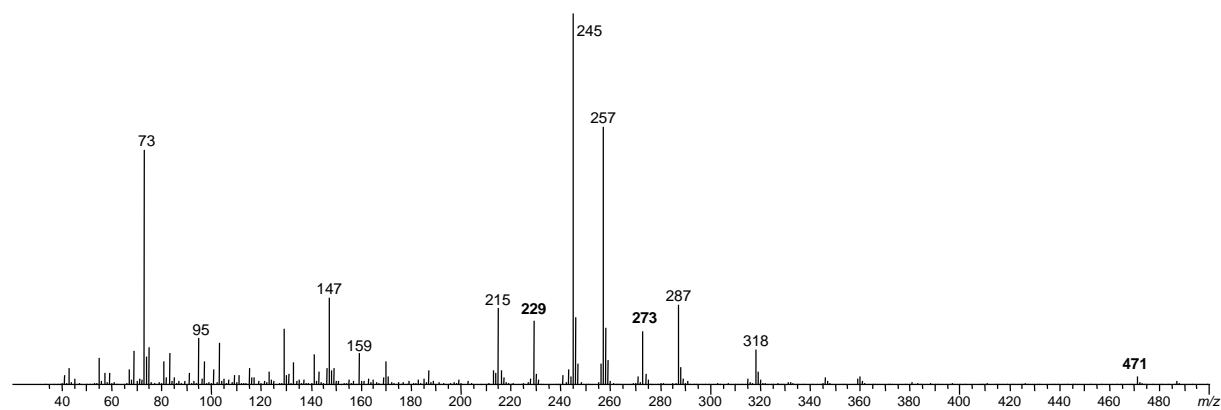


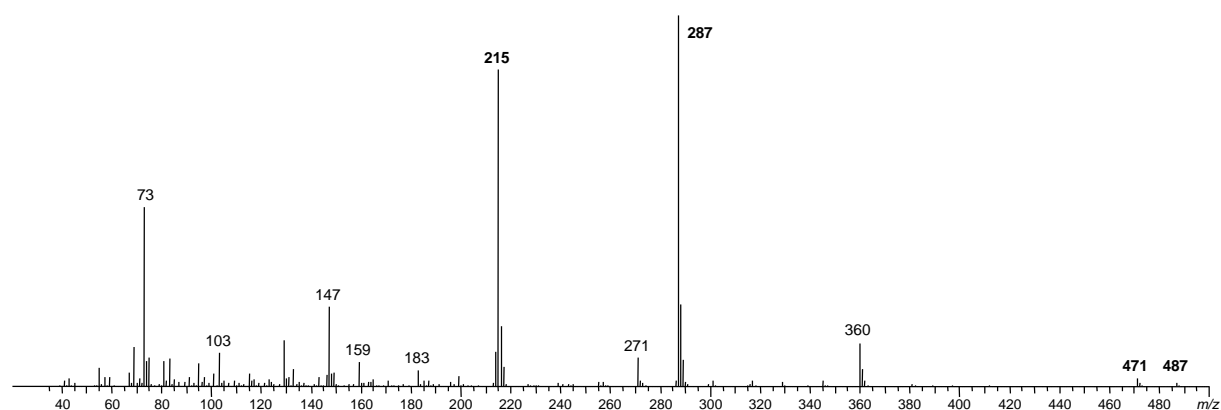
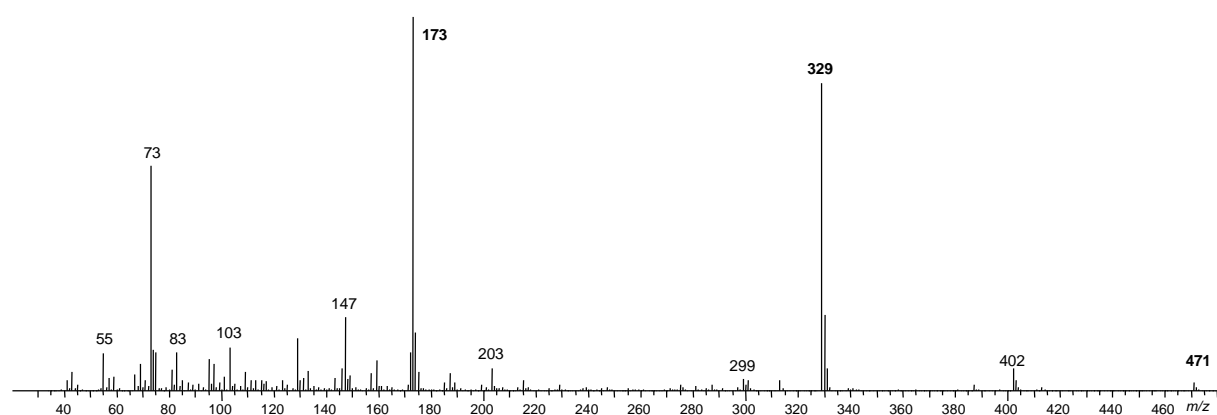
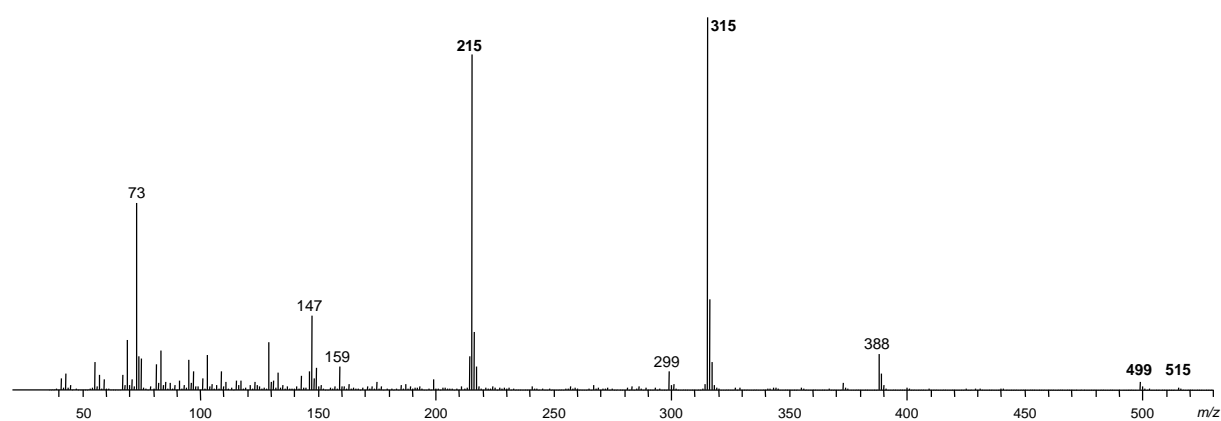
8-Trimethylsilyloxyeicosansäuremethylester (M = 414)

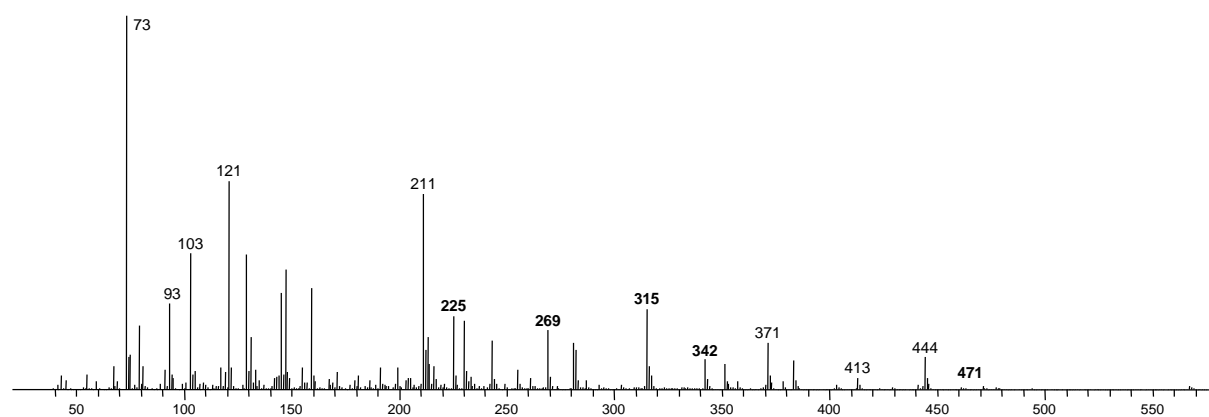
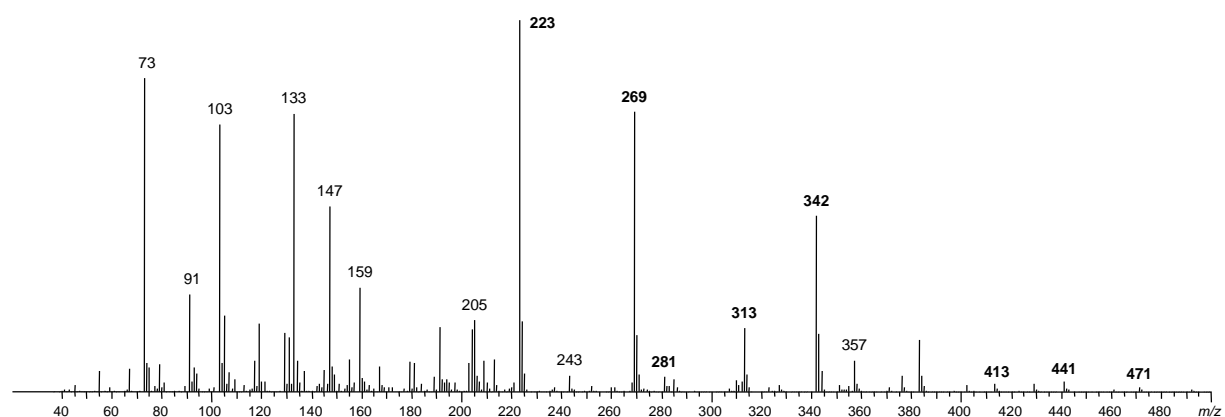
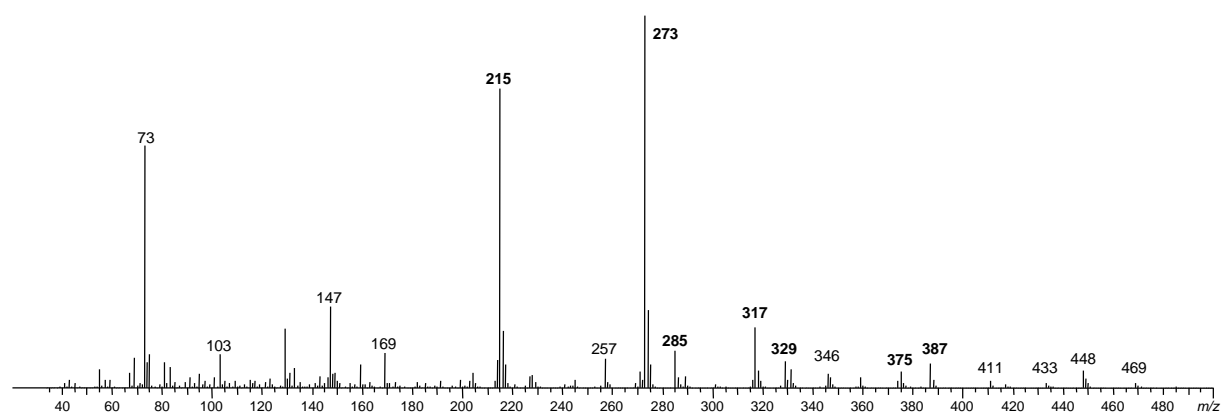


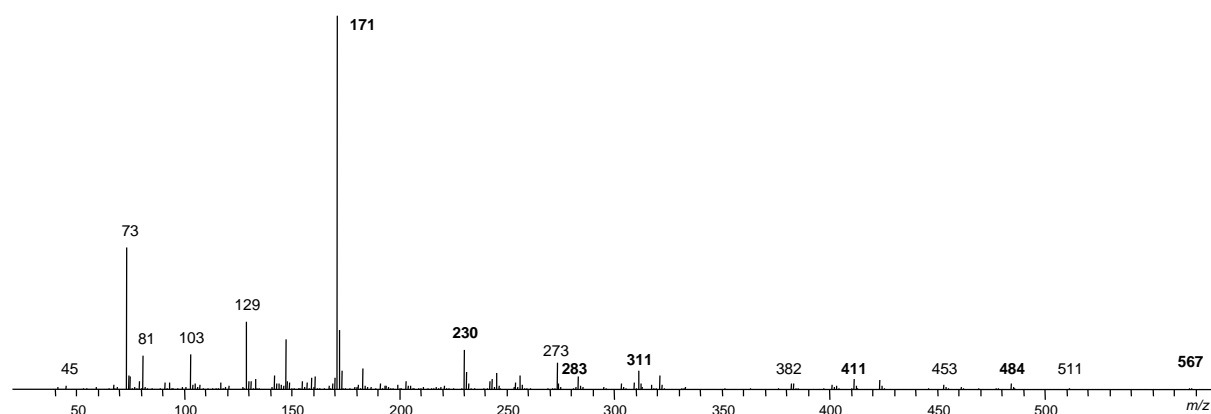
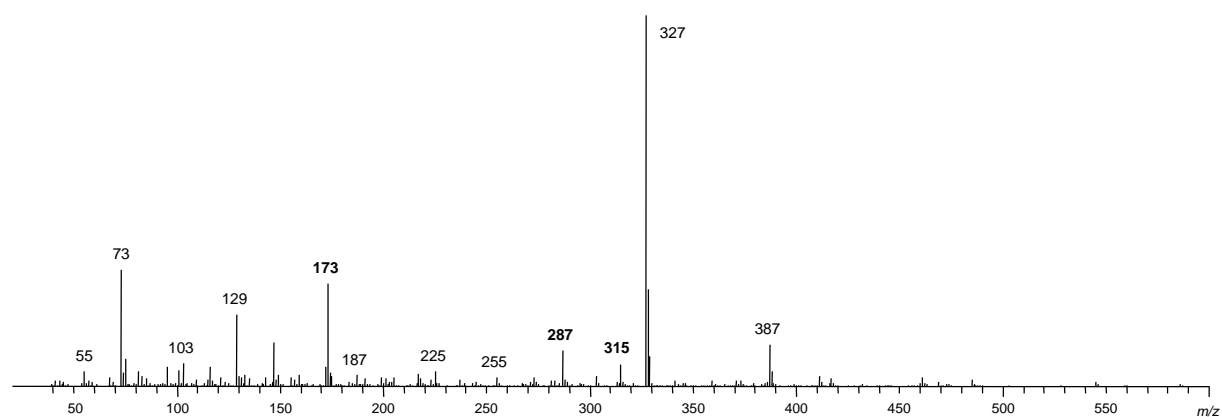
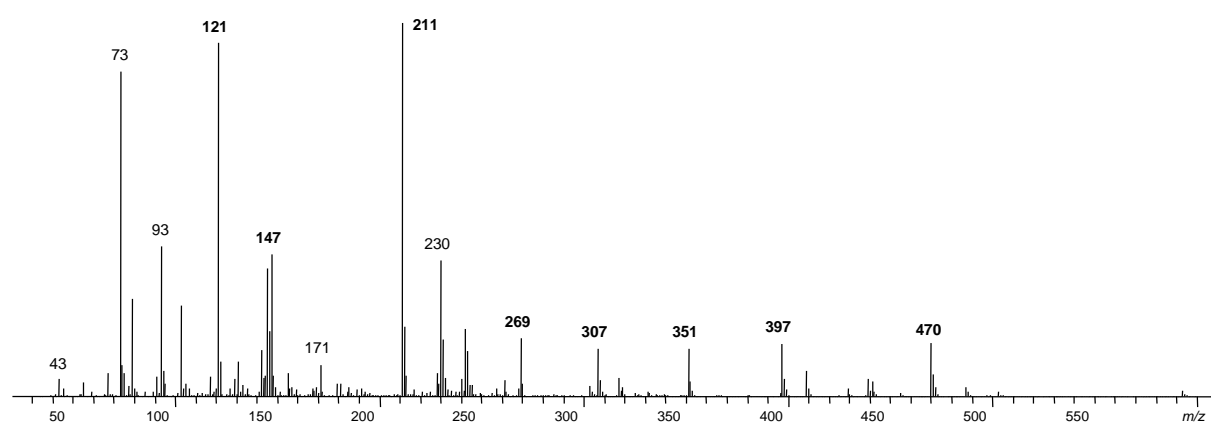
11-Trimethylsilyloxyeicosansäuremethylester (M = 414)**12-Trimethylsilyloxyeicosapentaensäuremethylester (M = 404)****12-Trimethylsilyloxyeicosansäuremethylester (M = 414)**

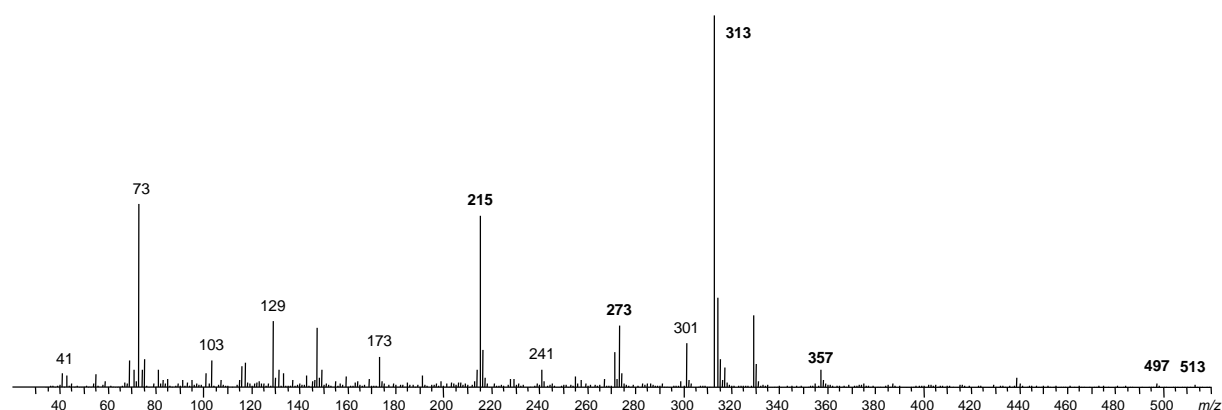
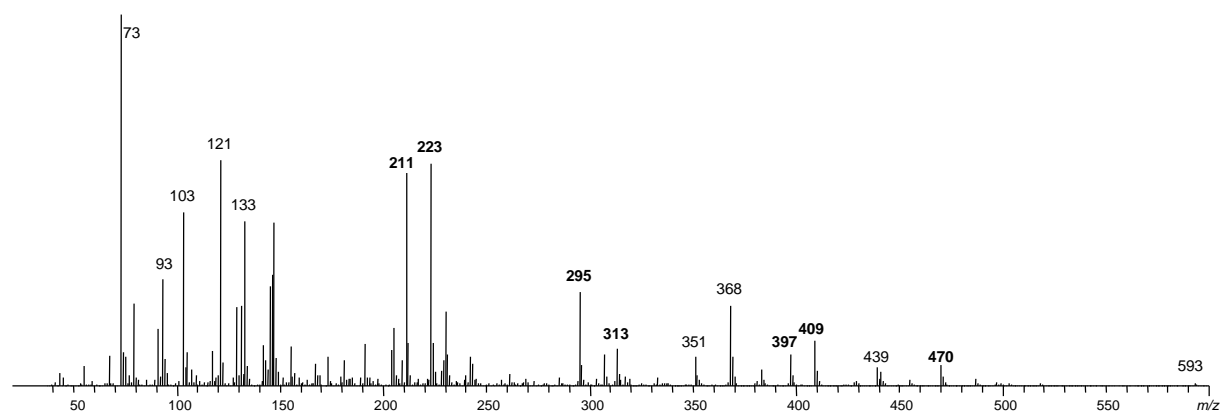
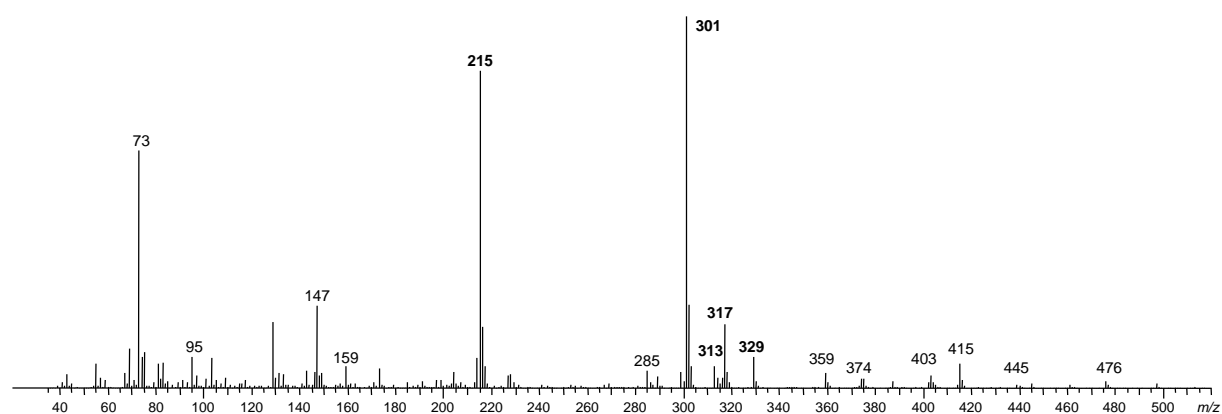
15-Trimethylsilyloxyeicosapentaensäuremethylester (M = 404)**15-Trimethylsilyloxyeicosansäuremethylester (M = 414)****14-Trimethylsilyloxydocosapentaensäuremethylester (M = 432)**

12,13-Bis-(trimethylsilyloxy)octadecansäuremethylester (M = 474)**8,9-Bis-(trimethylsilyloxy)eicosansäuremethylester (M = 502)****10,11-Bis-(trimethylsilyloxy)eicosansäuremethylester (M = 502)**

11,12-Bis-(trimethylsilyloxy)eicosansäuremethylester (M = 502)**14,15-Bis-(trimethylsilyloxy)eicosansäuremethylester (M = 502)****13,14-Bis-(trimethylsilyloxy)docosansäuremethylester (M = 530)**

10,11,12-Tris-(trimethylsilyloxy)-5,8,14-eicosatriensäuremethylester (M = 584)**10,11,12-Tris-(trimethylsilyloxy)-5,8,14,17-eicosatetraensäuremethylester (M = 582)****10,11,12-Tris-(trimethylsilyloxy)eicosansäuremethylester (M = 590)**

11,14,15-Tris-(trimethylsilyloxy)-5,8,12,17-eicosatetraensäuremethylester (M = 582)**11,14,15-Tris-(trimethylsilyloxy)eicosansäuremethylester (M = 590)****10,13,14-Tris-(trimethylsilyloxy)-4,7,11,16,19-docosapentaensäuremethylester (M = 608)**

10,13,14-Tris-(trimethylsilyloxy)docosansäuremethylester (M = 618)**12,13,14-Tris-(trimethylsilyloxy)docosapentaensäuremethylester (M = 608)****12,13,14-Tris-(trimethylsilyloxy)docosansäuremethylester (M = 618)**

Lebenslauf

Markus Müller

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 29.03.1973 in Gifhorn
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Ausbildung

1979-1983 Grundschule in Gifhorn
1983-1985 Orientierungsstufe in Gifhorn
1985-1992 Gymnasium in Gifhorn
1992 Abitur
1993-1998 Chemiestudium TU Braunschweig
1998 Diplom in Chemie
 Titel der Diplomarbeit: „Zur Kombinierbarkeit von anionischen und radikalischen Prozessen - 1,4-konjugierte Addition/Radikalcyclisierung“ (Prof. H. Hopf)
1999-2003 Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. S. Schulz
 Titel der Dissertation: „Synthese von Trihydroxyeicosansäuren zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des „egg-hatching-factors“ bei Seepocken“

Publikationsliste

1. Publikationen

"The Combination of Anionic and Radical Reactions to Oxidative Reaction Sequences Exemplified by the Synthesis of Functionalized Pyrrolidines", U. Jahn, M. Müller, S. Aussieker, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 5212-5213.

2. Patent

DE 100 00 892 A1 (C07 D 207/16), 12.01.2000: "Neue Pyrrolidinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung", U. Jahn, M. Müller, S. Aussieker.

3. Poster

Gordon Research Conference on Free Radicals, Plymouth, NH, 11.-16.07.1999, "Building Bridges between the Chemistries of Anions, Radicals, and Cations via Oxidative Reaction Sequences", U. Jahn, M. Müller.

ORCHEM 11, Bad Nauheim, 10.-12.09.1998, "Elektronentransfer-Vermittelte Anionisch-Radikalische Reaktionssequenzen: Lithiumamid Konjugierte Addition/Radikalcyclisierungen", M. Müller, U. Jahn, Kurzreferate, S. 146.

12th International Conference on Organic Synthesis (ICOS 12), Venedig, 28.06.-02.07.1998, "Electron-Transfer-Induced Reaction Sequences of Enolates with the Ferrocenium Ion", U. Jahn, P. Hartmann, M. Müller, Book of Abstracts, p. 538.